

Aus der Klinik für Pferdekrankheiten
der Veterinärmedizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. E. BECKER

UNTERSUCHUNGEN ÜBER BLUTSPIEGEL UND VERTRÄGLICHKEIT VON SULFAMETHYLPHENAZOL BEI PFERDEN NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Fritz Lüdecke
Tierarzt aus Altmersleben

Berlin 1963
Journal-Nr.: 422

Aus der Klinik für Pferdekrankheiten
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. E. BECKER

UNTERSUCHUNGEN ÜBER BLUTSPIEGEL
UND VERTRÄGLICHKEIT VON
SULFAMETHYLPHENAZOL BEI PFERDEN
NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin



vorgelegt von
Fritz Lüdecke
Tierarzt aus Altmersleben

Berlin 1963

Journal-Nr. 422

Gedruckt mit Genehmigung
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. H.J. HEIDRICH

1. Referent: Prof. Dr. E. BECKER

2. Referent: Prof. Dr. H.J. HEIDRICH



Tag der Promotion: 28. 6. 1963

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	3
I. Geschichtlicher Überblick und Chemie der Sulfonamide	3
II. Pharmakologie der Sulfonamide	4
1. Wirkungsweise	4
2. Resorption und Blutkonzentration	6
3. Bindung an Eiweiße	6
4. Verteilung der Sulfonamide	8
5. Umbau, Abbau und Ausscheidung	9
6. Toxizität	10
7. Resistenz	12
8. Therapeutischer Mindestblutspiegel	13
C. Blutspiegelbestimmung	14
Methodik	14
D. Eigene Untersuchungen	15
1. Methodik und Durchführung der Versuche	15
2. Versuche mit einmaliger Applikation	17
3. Versuche mit zweimaliger Applikation	25
4. Versuche mit dreimaliger Applikation	28
E. Ergebnisse und Besprechung	43
F. Zusammenfassung	47
G. Literaturverzeichnis	48
H. Tafelanhang	

A. EINLEITUNG

Die Sulfonamide, die wegen der großen therapeutischen Erfolge der Antibiotika in den letzten 20 Jahren etwas aus dem Brennpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt waren, erobern sich gegenwärtig den ihnen gebührenden Platz in der Therapie zurück. Diese Entwicklung folgt logisch der Notwendigkeit eines differenzierteren Einsatzes der chemotherapeutischen Mittel im Kampf gegen die Infektionserreger.

Die immer schnellere Entwicklung resistenter Stämme (GRÖSCHEL (24)), das Auftreten von Sekundärinfektionen, die Möglichkeit der Allergisierung und das Auftreten von Nebenwirkungen (ROBINSON (54), BRUNTON (7)) bei Präparaten aus der Antibiotikareihe verlangen, daß bei der Anwendung chemotherapeutischer Mittel wahlweise wechselnd vorgegangen wird, zumal eine Uniformität der Therapie wegen des unterschiedlichen Ansprechens der Erregerarten ohnehin nicht angezeigt ist. Grundsätzlich können Erreger auch gegen Sulfonamide resistent werden, jedoch geht diese Entwicklung viel langsamer vor sich als bei der Antibiotikatherapie. Die Sulfonamide haben zudem den Vorteil, daß keine Kreuzresistenz mit anderen Chemotherapeutika entsteht.

Die in nunmehr 30 Jahren Sulfonamidtherapie gewonnene Erfahrung zeigt, daß auch die Sulfonamide nicht völlig indifferente Therapeutika sind. Das schmälert aber ihren Wert keineswegs (VELTMANN (73)). Sie soll uns nur vor kritikloser Anwendung und vor möglichen Mißerfolgen und Gefahren, besonders bei falscher und verzettelter Dosierung warnen (DOMAGK (14), HECHT (25)).

Die Forschungen der letzten Jahre haben zu den sogenannten Langzeitsulfonamiden (sulfonamides retard; long acting sulfonamides) geführt, die es infolge ihrer längeren Verweildauer im Körper und ihrer verbesserten Wirkungsintensität ermöglichen sollen, von den bekannten hohen Tagesdosen ab-

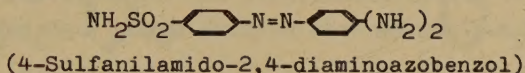
zugehen. Bei niedrigerer Dosierung würde dann auch die Toxizität der Sulfonamide geringer sein.

Zu den langwirkenden Sulfonamiden gehört auch das von der CIBA AG Basel/Schweiz hergestellte Sulfamethylphenazol (Ciba 18'605-Ba). Es auf seine Verträglichkeit und Verweildauer im Organismus von Pferden nach intravenöser Applikation zu prüfen, soll Aufgabe dieser Arbeit sein.

B. LITERATURÜBERSICHT

I. Geschichtlicher Überblick und Chemie der Sulfonamide

Nachdem DOMAGK 1932 erstmals an Hand experimenteller Streptokokkeninfektionen die antibakterielle Wirksamkeit des bereits 1927 von MIETSCH und KLARER dargestellten Sulfonamides Prontosil fand,



setzte eine stürmische Entwicklung ein, die bis heute mehr als 6000 Derivate brachte, von denen sich jedoch nur ein kleiner Teil nach eingehender Prüfung in der modernen Therapie einen festen Platz sichern konnte. Auskunft über die Entwicklung dieser pharmakologisch interessanten Gruppe gibt die nachfolgende Tabelle nach SIEGENTHALER (64).

Zeitliche Übersicht über die Entwicklung der Sulfonamide

I. Ursprüngliche Sulfonamide

- 1933 Sulfanilamido-Diaminoazobenzol (Prontosil rubrum)
- 1936 Sulfanilamid
- 1938 Sulfapyridin
- 1939 Sulfathiazol

II. Sogen. optimale Sulfonamide

- 1941 Sulfadiazin
- 1941 Sulfaguanidin
- 1943 Sulfapyrimidin
- 1943 Succinylsulfathiazol
- 1945 Phtalylsulfathiazol
- 1946 Sulfisoxazol

III. Polysulfonamide

- 1948 Trisulfapyrimidine

IV. Langwirkende Sulfonamide

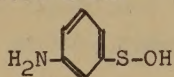
- 1957 Sulfamethoxy pyridazin
- 1958 Sulfaphenylpyrazol

Sulfadimethoxin

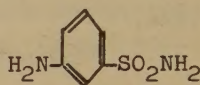
Sulfamethoxydiazin

Sulfamethylphenazol

Sulfonamide sind Derivate der p-Aminobenzoesäure (Sulfanilsäure). Das Amid der Sulfanilsäure wird Sulfanil(-säure)-amid genannt. Der Amidstickstoff wird mit N^1 und der Stickstoff der Aminogruppe mit N^4 bezeichnet. Man unterscheidet also je nach der Substitution zwischen N^1 und N^4 substituierten Derivaten.

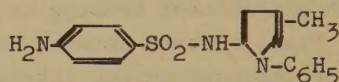


Sulfanilsäure



Sulfanilamid

Sulfamethylphenazol ist chemisch 3-(p-Amino-benzolsulfon-amido)-2-phenyl-5-methyl-pyrazol) und besitzt folgende Strukturformel:

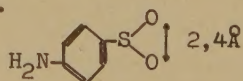


Die weiße kristalline Substanz hat nach Angabe des Herstellers einen Schmelzpunkt von 181-182°C. Ihre Löslichkeit im wässrigen Milieu ist stark vom pH-Wert abhängig.

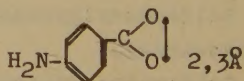
II. Pharmakologie der Sulfonamide

1. Wirkungsweise

Die heute allgemein anerkannte Deutung des Wirkungsmechanismus der Sulfonamide wurde von WOODS (78) und FILDES (20) entwickelt und experimentell belegt. Man sieht den Wirkungsmechanismus allgemein als Bakteriostase an (STRAUB (69)), der sich im oder am Mikroorganismus abspielt. WOODS (78) gelang es 1940 die p-Aminobenzoesäure zu isolieren, die die Wirkung der Sulfonamide hemmt. Diese Erkenntnis führte zu der Theorie (WOODS, FILDES), daß die von einer ganzen Reihe von Mikroorganismen für ihr Wachstum benötigte p-Aminobenzoesäure, die von KÜHN als "Vitamin"H" bezeichnet wurde, durch das zellfremde Sulfanilamid und seine Derivate auf Grund chemischer und physikochemischer Ähnlichkeit kompetitiv verdrängt wird.



Sulfanilamid



p-Aminobenzoesäure(PAB)

Außer der p-Aminobenzoesäure sind nach WALTHER u. HEILMEYER (75) als weitere Antagonisten an der Sulfonamidwirkung noch Folsäure, Thymin, Purine, Methionin, Gewebsautolysate und Eiweißzerfallsprodukte beteiligt.

Eine bakteriostatische Wirkung auf das Bakterienwachstum kann durch Sulfonamide also nur bei solchen Keimen erwartet werden, die für ihr Wachstum die p-Aminobenzoesäure oder andere in gleicher Weise wirksame Antagonisten der Sulfonamide benötigen.

Da die Affinität zwischen Erreger und Wuchsstoff ca. 200 mal größer ist als die zu den Sulfonamiden, wird eine entsprechend höhere Konzentration der Sulfonamide am Orte der Infektion nötig sein, um den Erreger vom Wuchsstoff zu trennen, sein Wachstum zu hemmen und dadurch schließlich seinen Tod herbeizuführen. Umgekehrt ist also eine relativ kleine Menge p-Aminobenzoesäure in der Lage, die Sulfonamidwirkung aufzuheben. Es ist demnach für die Grenze der Hemmwirkung das molare Verhältnis im Sinne des Massenwirkungsgesetzes maßgebend (HECHT (25)). Diese Tatsachen sind von entscheidender Bedeutung für jede Therapie, da Unterdosierung keine oder nur geringgradige Sulfonamidwirkungen zeigt und außerdem die Gefahr einer Resistenzentwicklung heraufbeschwört.

Die Temperatur spielt bei der Sulfonamidwirkung eine nicht unwesentliche Rolle. Nach DOMAGK (14) schaffen erhöhte Temperaturen für viele pathogene Keime ungünstigere Bedingungen. Nach GERTLER (23) wird durch verstärkte Durchblutung im Fieber die körpereigene Abwehr gefördert. Die optimale Temperatur für die Sulfonamidwirkung liegt bei etwa 39-40°C. Diese Temperaturerhöhungen liegen bei den meisten Infektionskrankheiten vor.

Die antibakterielle Wirksamkeit der Sulfonamide ist von Präparat zu Präparat verschieden und wird wesentlich mitbestimmt von den Substituenten (NEIPP u. Mitarb. (49)). Für Sulfamethylphenazol ist hohe antibakterielle Wirksamkeit gegen experimentelle Streptokokken-, Listerien- und Pasteurelleninfektionen und gute Wirkung gegen Staphylokokken-, Pneumokokken- und Coliinfektionen ermittelt worden.⁺

+ Mitteilung aus den Forschungslaboratorien der CIBA-AG

2. Resorption und Blutkonzentration

Bevor ein oral oder parenteral appliziertes Pharmakon in die Blutbahn gelangt, muß es resorbiert werden. Die hierzu notwendigen Einzelleistungen bilden den Resorptionsvorgang. Da Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption von vielen Faktoren (Eigenschaften des Pharmakons, Form, Art und Ort der Applikation sowie vom Zustand des Organismus) abhängig sind, ist der sicherste Weg, ein Pharmakon in gewünschter Menge in die Blutbahn zu bringen, die intravenöse Injektion.

Für eine erfolgreiche Sulfonamidtherapie wurde von HECHT (25) gefordert, daß die wirksame Substanz die Erreger erreichen und auf sie in genügend hoher Konzentration ausreichend lange einwirken muß. Hierfür muß notwendigerweise im Blut, als dem Transportmittel, eine entsprechend hohe Konzentration vorhanden sein.

Während nach intravenöser Applikation praktisch sofort der höchste Blutspiegel erreicht wird, tritt er nach parenteraler oder oraler Applikation langsamer und parallel zur Diffusion in die Gewebe ein (EGGER (18)). Nach intramuskulärer, subcutaner oder intraperitonealer Applikation tritt schnellere Resorption ein als nach oraler. Supronal macht nach KNÖRR u. RÖTTGER (32) jedoch eine Ausnahme.

Schnellere und vollständigere Resorption der allgemein schlecht löslichen Sulfonamide kann durch Erhöhung der Alkalität erreicht werden (KREBS u. SPEAKMAN (33)). Mit höherer Alkalität muß jedoch auch eine erhöhte Gewebsunfreundlichkeit in Kauf genommen werden (BOEHRINGER u. MARKWALDER (5)).

3. Bindung an Eiweiße

Wie viele andere Medikamente gehen auch die Sulfonamide mehr oder weniger feste, wie MEYER-ROHN u. HEIDRICH (43) gezeigt haben, adsorptive, leicht reversible Bindungen mit Bluteiweißen ein. Bereits 1937 hatte BENNHOLD (4) solche Bindungen für das Prontosil nachgewiesen. In den letzten Jahren haben HORSTMANN u. Mitarb. (29), HECHT u. Mitarb. (26), GARN u. Mitarb. (21), SCHOLTAN (61), WÖHLER u. Mitarb. (79) und TOTH u. Mitarb. (71) mittels Ultrafiltration, Kataphore-

se, Dialyse, Immunoelektrophorese und radioaktiver Markierung die Beziehungen der Sulfonamide zum Bluteiweiß untersucht.

Nach diesen Untersuchungen binden sich die Sulfonamide überwiegend an die Plasmaalbumine. Eine Bindung an die α - und γ -Globuline ist nur in geringerem Maße gefunden worden. Über den Grad der Eiweißbindung bestehen unterschiedliche Angaben, die für die einzelnen Sulfonamidderivate zwischen 50 % und 90 % schwanken.

Auch über die Bindung der Sulfonamide an Erythrocyteneiweiß finden sich unterschiedliche Angaben. So konnten HEPDING u. Mitarb. (27) für das 2-Sulfanilamido-5-methyl-pyrimidin und einige weitere Depotsulfonamide keine Bindung an die roten Blutkörperchen finden, während NEIPP u. Mitarb. (49) an Hunden 24 Stunden nach der Applikation von Sulphaphenazol 20-30%, von 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxypyrimidin 40 % und 3-Sulfanilamido-6-methoxypyrimidin sogar 50 % in den abgetrennten Erythrocyten gefunden haben.

Neuerdings findet die Eiweißbindung große Beachtung bei der Schaffung der langwirkenden Sulfonamide (ANTON (1), WÖHLER u. SPECKMANN (80)), da die langanhaltende Wirkung wesentlich von der Eiweißbindung und der dadurch verzögerten Ausscheidung abhängt (LITCHFIELD (35)). Es gibt allerdings auch sehr wirksame Langzeitsulfonamide mit relativ geringer Eiweißbindung, wie z.B. Sulfamethoxydiazin (HORSTMANN (29), SCHOLTAN (61)). Bestimmte Sulfonamide sind in der Lage, auf grund größerer Affinität andere Substanzen von den durch sie besetzten Albuminrezeptoren zu verdrängen.

Zwischen freien, antibakteriell wirksamen und an Eiweiße gebundenen, antibakteriell inaktiven (DAVIS (10)) und acetylierten und an Glukuronsäuren gepaarten, antibakteriell unwirksamen Sulfonamiden besteht ein bestimmtes, konstantes Verhältnis (SCHOLTAN (61)).

Dem Vorteil der längeren Verweildauer im Organismus kann unter Umständen der Nachteil gegenüberstehen, daß infolge zu fester Eiweißbindung und Bindung an sehr große Eiweißmoleküle einmal ein beträchtlicher Teil des Medikamentes antibakteriell unwirksam ist und zum anderen trotz hohen Blutspiegels nur eine ungenügende Gewerbspassage eintritt.

4. Verteilung der Sulfonamide

Für die Beurteilung des therapeutischen Wertes eines Sulfonamides zeigte sich, daß ein hoher Blutspiegel noch keineswegs die Gewähr für gute therapeutische Wirksamkeit bietet. Selbst wenn in vitro gute antibakterielle Wirksamkeit festgestellt wurde, ist erst die Konzentration in den von Erregern befallenen Organen für den kurativen Effekt maßgebend. So hat DOMAGK (15) darauf hingewiesen, daß Präparate mit höchsten Blutspiegeln vielfach schlechte therapeutische Effekte erzielen. Wegen zu fester Sulfonamideiweißbindung kommt es zu unzureichender Gewebspassage und infolgedessen zu ungenügender Konzentration am Infektionsherd. Zahlreiche andere Autoren (NEIPP u. Mitarb.(49), MEIER u.Mitarb. (44) und TORRES (72)) bestätigten, daß zwischen der Blutspiegelhöhe und der Heilkraft keine gleichlaufenden Beziehungen bestehen.

Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus erfolgt über das Blut. Nach DIERNHOFER (13) erhöht sich die Diffusion ins Gewebe bei Entzündungsvorgängen. Um im Gewebe einen ausreichenden Sulfonamidspiegel zu erzielen, fordert DOMAGK (14) einen Verteilungsquotienten von 0,3 bis 0,7. Nach EGGER und RÖTTGER wird das Ausmaß der Diffusion der Sulfonamide in die Gewebe durch den Verteilungsquotienten $\frac{\text{Gewebskonzentration}}{\text{Blutkonzentration}}$ bestimmt. Er ist meistens kleiner als 1,0 und beträgt i.d.R. 0,3 bis 0,8. Eingehende Untersuchungen von RÖTTGER (56), EGGER (18), MC MANUS u.Mitarb. (42) ergaben, daß sich nur in der Niere und in der Lunge Verteilungsquotienten von über 1,0 fanden, während sie in allen anderen Organen unterschiedlich nach Tierart, Individuum und Präparat wesentlich niedriger waren. Für das Sulfamethylphenazol wurde eine günstige Penetrations- und Diffusionsfähigkeit ermittelt. ARBEITER (2) stellte fest, daß Sulfamethylphenazol nach intramuskulärer Injektion bei der hochträchtigen Sau nach 55 bis 115 Minuten in den Foeten Blutspiegel ergab, die im Mittel 66,6 % des mütterlichen Blutgehaltes betrugen. Sulfamethylphenazol passierte danach die diaplazentare Schranke in günstigem Ausmaß und

zeigte so seine Indikation bei entsprechender antibakterieller Wirksamkeit für intrauterine Infektionen. SCHUBERT (63) fand in Schweinemilch 3 Stunden nach der Applikation 18 % und nach 24 Stunden 50 % der Blutkonzentration. ZELLER u. LÜDECKE (81) stellten fest, daß Sulfamethylphenazol gut in die Synovia der Gelenke hineindiffundiert und hier Konzentrationen ergibt, die anfangs die Blutkonzentration nicht erreichen, diese jedoch in der Ausscheidungsphase übertreffen und damit einen Depoteffekt zeigen.

5. Umbau, Abbau und Ausscheidung

Im Organismus erfahren die Sulfonamide einen Umbau, der für jedes Präparat, für jede Tierart und für jedes Individuum seinen charakteristischen Wert besitzt. Ein Teil der Sulfonamide wird in der Leber zum antibakteriell unwirksamen und schwerlöslichen Acetylderivat umgebaut und in dieser Form ausgeschieden. Dieser Anteil beträgt für die langwirkenden Sulfonamide im allgemeinen 10-20 %. Während beim Kaninchen, Affen und Menschen der Acetylierungsgrad relativ hoch liegt (WELSH u. Mitarb. (76)), konnte MARSHALL (40) beim Hund keine Acetylierung feststellen. Desgleichen soll die Acetylierung bei den übrigen Haussäugetieren unerheblich sein, wenn nicht überhaupt fehlen (HENKELS und EGGERS (28)).

Ein anderer Teil der Sulfonamide wird an Glukuronsäure gepaart und als inaktives, leicht lösliches Kopplungsprodukt ausgeschieden. Andere Umbauprodukte spielen keine nennenswerte Rolle.

Die Ausscheidung der Sulfonamide erfolgt zu etwa 80-90 % mit dem Harn (HECHT (25)). Ihre Geschwindigkeit entspricht etwa dem Abfall der Blutkonzentration. Ein geringer Rest wird mit dem Speichel, dem Magensaft, der Galle, der Milch und dem Sperma ausgeschieden. Die Ausscheidung wird durch die Eiweißbindung bei den Langzeitsulfonamiden verzögert. Die Gefahr einer Anhäufung in den Nierenglomerula besteht also kaum noch. Da bei unseren Haussäugetieren keine oder nicht nennenswerten Mengen schwerlöslicher Acetylderivate von Sulfonamiden gebildet werden, die besonders bei saurer

Harnreaktion ausgefällt werden, ist die Gefahr einer Kristallurie bei dem meist alkalischen Harn der Pflanzenfresser ohnehin gering.

6. Toxizität

Im Hinblick auf die Anwendung niedrigerer Dosen bei den langwirkenden Sulfonamiden kann man auch verminderte Nebenwirkungen erwarten. Grundsätzlich jedoch muß man mit den bekannten Nebenerscheinungen rechnen. Die Toxizität wird nach EGGER (18) ausgedrückt durch den Ehrlich'schen Quotienten aus dosis tolerata dividiert durch dosis curativa . Je größer der Quotient ist, desto geringer ist die Toxizität.

SCHOENFELD u. KIMMIG (59) und DENNIG (12) berichten zusammenfassend über die Nebenerscheinungen bei der Sulfonamidbehandlung beim Menschen, die sich mit denen beim Haustier weitgehend decken. Es handelt sich im wesentlichen um Komplikationen seitens des Harntraktes, Sensibilisierungsreaktionen, Blutveränderungen, Schädigungen des Nervensystems, Schädigungen des Verdauungsapparates und Störungen an Herz und Kreislauf.

Schädigungen am Harnapparat

Nierenveränderungen werden nach VELTMANN (73) und MUELLER (46) pathologisch-anatomisch in zwei Formen eingeteilt, nämlich eine toxisch allergische und eine durch Konkrementbildung bedingte. Die erstere Form tritt seltener auf und ist durch Gefäßwandveränderungen und kleine fokale Nekrosen und Hämaturie gekennzeichnet. Die zweite Form hat ihre Ursache in der schlechten Löslichkeit vieler Sulfonamide, ihrer Kumulation in der Niere und der Ausfällung freier und acetylierter Sulfonamide, besonders in saurem Milieu. Es kommt dann zu mechanischer Schädigung (THIESSEN (70) und DELFS u. Mitarb. (11)) durch Ausfällung im tubulären Anteil der Niere, die Anurie zur Folge haben kann. Der Mangel an schwerlöslichen Acetylformen bei den Haustieren und die Alkalität des Harns der Pflanzenfresser vermindern diese Gefahr erheblich.

Sensibilisierungsreaktionen

Sie spielen in der Humanmedizin eine bedeutsame Rolle (WILNER u.Mitarb.(77)). Ihre Abhängigkeit von der Höhe der Dosis ist noch nicht geklärt (LEHR (34)). Medikamentös bedingtem Fieber folgen oftmals Übelkeit, Nausea, Allgemeinbeschwerden, Schweregefühl im Epigastrium und Hauterscheinungen (Urtikaria, Dermatitis medikamentosa) (RENTCHNICK (53), NICHOLS u.Mitarb.(50) und BACHMANN u.Mitarb.(3)). Zu den Sensibilisierungsreaktionen gehören auch allergische Veränderungen des Blutes, der Leber, der Nieren und arteriitische Reaktionen der Gefäße.

Blutveränderungen und Kreislaufschädigungen

Zu den ernsthaften Schädigungen gehören die des Blutes. MARKOFF unterteilt diese in die relativ harmlosen und reversiblen Zyanosen, Porphyrien und Methhämoglobinbildungen und die gefährlicheren Alterationen des erythro- und leukopoetischen Systems. Er berichtet über das Auftreten von "Heinz'schen Innenkörperchen" in den Erythrocyten, die MOESCHLIN (45) und MUELLER (46) eingehend untersucht haben und die auf der Bildung von irreversiblen Verdohämochromogen und Verdoglobin beruhen. Beim Auftreten von 200 % sollte die Sulfonamidtherapie abgebrochen werden. Steigen sie über 500 %, besteht Hämolysegefahr.

In der Literatur finden sich aber auch Angaben über Leukopenien, Granulocytopenien und Leukocytosen. Während MARKOFF (38) am Blutbild des Pferdes keine wesentlichen Veränderungen feststellen konnte, fand SCHEBITZ (57) beim Pferd Leukocytosen. Im Differentialblutbild traten keine Verschiebungen ein. STOLZ (68) fand, daß die Leukocytenwerte im nichtinfizierten Organismus abfallen, während sie im infizierten Körper auch bei Sulfonamidbehandlung zunehmen. FREYGANG (19) berichtet nach Supronal-Applikation über das Auftreten einer hohen Leukocytose. Unter den leukopoetischen Reaktionen fielen besonders Agranulocytosen auf. REISSMANN (52) berichtet über Agranulocytosen, von denen 2 tödlich endeten.

Auch auf Herz und Kreislauf konnten Nebenwirkungen festge-

stellt werden. MEYER u. Mitarb.(44) beobachteten Tachy- und Bradykardie. Von schockähnlichen, tödlich endenden Erscheinungen beim Pferd berichtet MACSIK (37). Eine genaue Beschreibung einer Sulfonamidvergiftung geben HUPKA u. BEHREND (30), die neben auffälliger Zyanose und Methhämoglobininbildung bis dreifach erhöhte Puls- und Atemfrequenz beobachteten.

Schädigungen des Verdauungsapparates

Über schwere Gastroenteritiden nach oraler Verabreichung von Supronal beim Pferd berichtete SINELL (66). Gleiche Symptome beschrieben STABLEFORTH u. Mitarb.(67), die außerdem noch Appetitlosigkeit, Verstopfung und Milchrückgang beobachteten. Beim Hund beschreibt VÖLKER (74) Salivation, Erbrechen und Diarrhoe nach Sulfanilamidapplikation. Durch Störung der normalen Darmflora kommt es neben Ausbreitung pathogener Bakterien häufig zur Vernichtung physiologischer Mikroorganismen und damit zu Vitaminmangelkrankungen, die sich z.B. in Blutgerinnungsstörungen äußern können.

Schädigungen am Nervensystem

Am Nervensystem können die Sulfonamide Neuritiden, Krämpfe und Lähmungserscheinungen verursachen. Häufiger wurden auch unkoordinierte Bewegungen beobachtet. Nach dem einer reflexlosen Vollnarkose gleichenden Koma tritt der Tod durch Atemlähmung ein (VÖLKER (74)).

7. Resistenz

In der Chemotherapie können die meisten Mikroorganismen gegen alle Chemotherapeutika resistent werden. Man unterscheidet eine natürliche primäre und eine im Verlauf der Chemotherapie erworbene sekundäre Resistenz. Letztere kann die Folge einer Adaptation oder Mutation der Mikroorganismen sein. Die Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung gegenüber den einzelnen Chemotherapeutika ist für die verschiedenen Erreger sehr unterschiedlich. Bei den Antibiotika entwickelt sich häufig eine sogenannte Kreuzresistenz, d.h. die Resistenz wirkt sich

auch auf andere Chemotherapeutika aus. Bei den Sulfonamiden entwickelt sich eine derartige Kreuzresistenz zu anderen Chemotherapeutika nicht. So behalten die Sulfonamide oft ihre volle Wirksamkeit gegenüber antibiotikaresistenten Erregern (SIEGENTHALER (64)).

8. Therapeutischer Mindestblutspiegel

Für den therapeutischen Wert ist nach DOMAGK nicht der Sulfonamidblutspiegel, sondern die spezifische Erregerwirksamkeit, genügend hohe und lange andauernde Konzentration im infizierten Gewebe bestimmend. Da der Grad der Diffusion der Sulfonamide aus dem Blut in die Gewebe neben der Konzentration im Blut auch weitgehend von seiner Eiweißbindung, seiner Molekülgröße und anderen Faktoren abhängig ist, kann der Blutspiegel nur als bedingt brauchbares Maß angesehen werden. Der Sulfonamidgewebsspiegel beträgt i.d.R. 30-80 % des Blutspiegels. Da die Bestimmung der Gewebsspiegel in vielen Fällen jedoch auf Schwierigkeiten stößt, werden bestimmte Mindestblutspiegel bei Berücksichtigung obengenannter Faktoren gefordert.

Beim Menschen forderten DOMAGK (14) u.a. Konzentrationen von 3-5 mg% über 3-4 Tage. Für die Haussäugetiere werden als Mindestkonzentration 5 mg% angesehen (WELSH u.Mitarb.(76), MACLAY u.Mitarb.(36), SCHRÖDER u.Mitarb.(62)). CANTRELL (8) benötigte an infizierten Kühen Konzentrationen zwischen 5,5 und 12,5 mg%. MACSIK (37), SCHRÖDER u.Mitarb.(62) und SCHEBITZ (57) fordern 4-7 mg% über 3-4 Tage. KAYSER (31) und MÜLLING (47) erzielten bei Pferden bzw. Rindern mit einer Anfangsdosis von 0,1 g/kg Kpgw. und 0,08 g/kg Kpgw. Sulfamethazin in der Nachdosierung Blutspiegel, die im wesentlichen über der geforderten Mindestgrenze von 4 mg% lagen. Sie beobachteten bei dieser Dosis keine Nebenwirkungen. NEIPP u.Mitarb.(49) und NEIPP u.MAYER (48) weisen darauf hin, daß wesentlicher für die Zusammenhänge zwischen Blutkonzentration und Heileffekt nicht der Blutspiegel, sondern die Einwirkungsdauer ist, wobei als Maß für die absolute Wirksamkeit eines Präparates das Produkt aus Blutkonzentration und Zeit, das sogenannte "Blutkonzentration-Zeit-Produkt" gewählt

wird. Dabei zeigt sich die auch für andere Pharmaka gültige Regel, daß eine verhältnismäßig niedrige Blutkonzentration zur gleichen chemotherapeutischen Wirksamkeit führen kann, wenn sie über längere Zeit aufrechterhalten wird wie eine hohe während kurzer Zeit einwirkende Konzentration. Hierbei darf jedoch die Konzentration nicht so niedrig sein, daß sich eine Resistenz entwickeln kann.

C. BLUTSPIEGELBESTIMMUNG

Für die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit eines Sulfonamides ist seine Gewebsaffinität sowie die Konzentration am Wirkungsort entscheidend (SIEVERS u.Mitarb.(65)). Aus der Tatsache, daß zwischen der Höhe der Blutspiegel und der Heilkraft keine gleichlaufenden Beziehungen bestehen und daß viele Präparate trotz guter antibakterieller Wirksamkeit und hoher Blutkonzentration schlechte therapeutische Wirkungen erzielen, weil sie wegen zu fester Eiweißbindung entweder inaktiv sind oder gar nicht an den Infektionsherd herankommen (DOMAGK (15), NEIPP u.Mitarb.(49) und TORRES (72)) wird klar, wo die Grenzen des Wertes der Blutspiegelbestimmung liegen. Für die Beurteilung von Resorption, Ausscheidung und Verträglichkeit stellen sie jedoch wertvolle Hilfsmittel dar.

Methodik

Quantitative Untersuchungsmethoden wurden erstmals für Sulfonamidblutspiegelbestimmungen in Körperflüssigkeiten von MARSHALL und MARSHALL u.Mitarb. erarbeitet. Modifiziert und ergänzt wurden diese Methoden von DRUEY u. OSTERHELD (17); BRATTON u. MARSHALL (6); GERTLER (23); SCHMID u.Mitarb. und anderen. Radiochemische Untersuchungen führten SCHMID, TRIPOD u. GROSS (58) durch.

Das Prinzip der meisten dieser Methoden beruht darauf, daß alle Sulfonamide, die eine freie kernständige Aminogruppe besitzen, diazotiert und die dabei entstehenden Diazoniumsalze mit einem aromatischen Amin zu einem roten Azofarbstoff gekuppelt werden. Die Intensität des Azofarbstoffes, die der Sulfonamidkonzentration direkt proportional ist, läßt sich kolorimetrisch bestimmen.

D. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Unsere Untersuchungen mit intravenös appliziertem Sulfamethylphenazol (Ciba 18'605-Ba) sollten über folgende Fragen Auskunft geben:

- a) Mit welcher Dosierung ist es möglich, bei intravenöser Applikation einen therapeutischen Mindestblutspiegel über 24 Stunden bzw. über mindestens drei Tage aufrecht zu erhalten ?
- b) Treten bei den dafür notwendigen Dosierungen beim Pferd Nebenwirkungen auf ?

1. Methodik und Durchführung der Versuche

Die Sulfonamidblutspiegeluntersuchungen wurden nach der Methodik von BRATTON u. MARSHALL (6) durchgeführt. Diese beruht auf der Diazotierung der am Benzolring befindlichen Aminogruppe in saurer Lösung. Das dabei entstandene Diazoniumsalz wird mit einem aromatischen Amin (N-(1-Naphtyl)-Äthylen-diaminodihydrochlorid) zu einem beständigen Azofarbstoff gekuppelt, dessen Intensität der Sulfonamidkonzentration direkt proportional ist und kolorimetrisch bestimmt wird (SCHÖNFELD u. KIMMIG (59)).

Reagentien:

- 1) Na-Oxalat
- 2) Saponinlösung 0,5 %
- 3) Trichloressigsäure 15 %
- 4) Na-Nitritlösung 0,1 %
- 5) Ammoniumsulfamatlösung 0,5 %
- 6) N-(1-Naphtyl)-Äthylen-diaminodihydrochlorid 0,1 %
(in dunkler Flasche aufbewahren !)

Die Lösungen 4 - 6 wurden ständig frisch bereitete und im Kühlschrank aufbewahrt. Die kolorimetrischen Untersuchungen wurden mit Hilfe des ZEISS-Photozellenkolorimeters "ELKO II" durchgeführt. Als Filter wurde das Grünfilter S 57 E benutzt. Zur Untersuchung wurden auf gleiche Lichtdurchlässigkeit geprüfte Meßküvetten von 10,0 mm Schichtdicke verwendet.

Für die Blutspiegelbestimmungen war die Aufstellung einer Eichkurve nötig. Dazu wurden aus reiner Sulfamethylphenazolsubstanz Lösungen von 0,5 - 20 mg% hergestellt. Nach Vorschlag SINELLS (66) wurden der 20 mg%igen Lösung 1,0 ml n-NaOH zugegeben und daraus die einzelnen Konzentrationen bereitet. 2,0 ml der jeweiligen Verdünnung wurden dann mit 30,0 ml Aqua bidest. und 8,0 ml Trichloressigsäure versetzt. Nach Durchmischen wurden 10,0 ml des Gemischs in einen Erlenmeyerkolben pipettiert und 1,0 ml 0,1%ige Na-Nitritlösung hinzugefügt. Unter leichtem Schütteln zur Vermeidung der beim Messen störenden N_2 -Blasen wurden nach 4 Minuten zur Zerstörung des überschüssigen Nitrits 1,0 ml 0,5%ige Ammoniumsulfamatlösung und nach weiteren 3 Minuten 1,0 ml Kuppelungskomponente dazupipettiert. Danach trat sofort eine cyan-rote Färbung ein.

Der Leerwert wurde in gleicher Weise hergestellt, wobei jedoch an die Stelle der Sulfonamidlösung Aqua bidest. trat.

Zehn Minuten nach der letzten Reaktion wurde, da sich dann ein konstanter Farbwert gebildet hatte, mit der kolorimetrischen Messung begonnen. Aus mehreren unabhängig voneinander durchgeführten Meßreihen und deren Ergebnissen wurde die für die Untersuchungen benutzte Eichkurve ABB.1 ermittelt.

Die Untersuchungen des Sulfonamidblutspiegels wurden in folgender Weise durchgeführt:

- 1) Reagenzgläser wurden mit 0,5 ml einer 0,1%igen Na-Oxalatlösung beschickt und im Wärmeschrank getrocknet.
- 2) Von aus der V. jugularis entnommenem Blut wurden 5,0 ml sofort in das Oxalatröhrchen pipettiert und gut vermengt. Vor Versuchsbeginn wurde zur Herstellung eines Leerwertes die gleiche Blutmenge entnommen und im Kühlschrank aufbewahrt. So konnte täglich ein frischer Leerwert hergestellt werden.
- 3) 1,0 ml Oxalatblut wurde mit 15,0 ml Saponinlösung hämolyisiert. Nach 3 Minuten wurden 4,0 ml Trichloressigsäure zur Enteiweißung hinzugegeben. Diese war nach 10 Minuten beendet. Dann wurde zweimal filtriert und 10,0 ml des Filtrats in ein Becherglas pipettiert. Diesem wurden in be-

reits beschriebener Weise die übrigen Reagenzien zugegeben. Zehn Minuten danach begann jeweils die kolorimetrische Messung.

- 4) Die Herstellung des Leerwertes erfolgte in gleicher Weise.

Zur intravenösen Injektion benutzten wir Sulfamethylphenazol in 10%iger und 20%iger Lösung. Die erste Injektion wurde jeweils morgens um 9⁰⁰ Uhr durchgeführt. Der Einfluß des Präparates auf den Organismus der betreffenden Tiere wurde in vor der Applikation und danach durchgeführten Allgemeinuntersuchungen, Blut- und Harnuntersuchungen geprüft. Die Hämoglobinbestimmungen erfolgten nach Sahli.

Blutproben zur Sulfonamidblutspiegelbestimmung wurden nach 1, 3, 6, 12, 24, 25, 36, 48, 49, 60, 72, 84 und 96 Stunden entnommen.

Nachdem festgestellt worden war, daß nur mit einer Anfangsdosis von 0,1 g / kg Kpgw. ein therapeutisch brauchbarer Sulfamethylphenazolblutspiegel erreicht werden kann, erhielten intravenös appliziert:

- 5 Pferde je einmal 0,1 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol,
2 Pferde je einmal 0,1 g/kg Kpgw. und am folgenden Tage
je einmal 0,05 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol,
9 Pferde je einmal 0,1 g/kg Kpgw. u.an den folg.zwei Tagen
je einmal 0,05 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol.

V e r s u c h 1 =====

"Nomade", 10-jähriger Traberhengst. Stern. Hinten links gefesselt. Der Hengst war klinisch gesund und befand sich in sehr gutem Ernährungszustand. Während der Versuchsdauer zeigten sich im Allgemeinbefinden des Tieres keinerlei Abweichungen von der Norm. Nachstehende Tabellen geben Auskunft über die Befunde der Allgemein-, Harn- und Blutuntersuchungen. Eine graphische Darstellung des Sulfonamidblutspiegels findet sich in ABB. 2 Kurve 1.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag
Temperatur	37,8	37,8	37,6	37,8
Puls	32	32	32	32
Atmung	12	12	12	16
Kot		g e b a l l t		
Appetit		g u t		
Allgemeinbefinden		g u t		

Harnuntersuchung

Reaktion	8,4	8,2	7,8	7,8
Farbe		gelbbraun		
Geruch/Konsistenz		physiologisch/ schleimig		
Spez. Gewicht	1043	1040	1040	1040
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat und Ca-Oxalat			

Blutuntersuchung

Erythrocyten	8,10	8,18	8,96	8,02
Leukocyten	5400	5480	6560	5720
Hämoglobin (Hb)	88%	71%	79%	82%
Eos.	1	4	2	4
Bas.	1	2	-	-
Stabk.	4	2	9	10
Segm.	61	44	60	62
Ly.	32	47	28	23
Monoc.	1	1	1	1

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	--	--	--	--
10 "	--	9,9	--	--
15 "	--	9,9	9,9	9,9
20 "	9,9	9,8	9,8	9,7
25 "	9,8	9,7	9,7	9,6
30 "	9,6	9,6	9,5	9,2
40 "	9,0	9,4	9,3	8,9
50 "	8,7	9,2	9,0	8,7
60 "	8,4	9,0	8,7	8,4
24 Stunden	4,0	4,2	4,0	4,0

Blutspiegelwerte nach einmal 0,1 g/kg Kpgw. in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	36 ^h	48 ^h
19,0	15,3	--	9,3	5,2	3,6	2,0

Bei der Allgemeinuntersuchung wurden keine Besonderheiten festgestellt. Im Harn nahm die Alkalität von 8,4 auf 7,8 ab. Im Blutbild zeigte sich neben einer Zunahme der roten und

weißen Blutkörperchen eine Verminderung des Blutfarbstoffgehalts von 88 % auf 71 % Hb (Sahli), die sich jedoch nach einigen Tagen normalisierte. Bei der Blutkörperchensenkungsreaktion wurde am ersten und zweiten Tag eine erhöhte Stabilität festgestellt.

Der Sulfonamidblutspiegel erreichte im Anschluß an die Applikation sein Maximum mit 19,0 mg%. Er fiel kontinuierlich ab und erreichte nach 24 Stunden einen Wert von 5,2 mg% und nach 48 Stunden einen Wert von 2,0 mg%.

V e r s u c h 2

=====

"Hans". Kaltblutwallach. Rappe. Ohne Abzeichen. Ca.20 Jahre. Das Tier war klinisch gesund. Sein Ernährungszustand war schlecht. Die Dosis betrug 0,1 g/kg Kpgw. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in den nachfolgenden Tabellen und in ABB.2, Kurve II aufgezeichnet.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Temp.	37,9	37,8	37,8	37,9	37,9	38,0
Puls	44	40	40	44	40	44
Atm.	16	16	16	16	16	16
App.	gut		gut			
Kot	geballt		geballt			
Bef.	gut		gut			

Harnuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
Reaktion	8,0	8,0	8,0	7,6	7,8
Farbe	gelbbraun				
Ger./Konsist.	physiologisch/schleimig				
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--
Spez.Gew.	1036	1036	1038	1034	1036
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat und Ca-Oxalat				

Blutuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
Ery.	5,88	6,04	5,64	5,78	5,67
Leukoc.	4200	3560	920	4800	5240
Hb.	78%	75%	58%	60%	68%
Bas.	1	1	-	-	-
Eos.	1	5	10	4	4
Stabk.	17	14	10	14	12
Segm.	50	40	38	38	46
Ly.	31	38	41	40	35
Monoc.	-	3	1	4	3

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,6	9,4	9,7	9,8
10 "	8,6	8,2	8,8	9,6
15 "	7,6	7,8	7,8	9,4
20 "	7,1	7,4	6,8	9,0
25 "	6,6	6,8	6,2	8,7
30 "	6,2	6,0	5,5	8,0
40 "	5,6	4,8	4,5	6,9
50 "	5,0	3,7	3,7	5,6
60 "	4,1	3,2	3,2	4,8
24 Stunden	2,7	2,6	2,7	3,0

Blutspiegel nach 0,1 g/kg Kpgw. in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	36 ^h	48 ^h
20,3	19,1	16,1	12,5	9,3	7,2	4,1

Alle Werte, die über 20 mg% lagen, wurden nach linearer Verlängerung der Eichkurve, die nur bis 20 mg% aufgestellt worden war, bestimmt.

Während des Versuchs konnten an dem in schlechtem Ernährungszustand befindlichen Tier Abgeschlagenheit und Mattigkeit beobachtet werden. Der Wallach lag so oft, wie er Gelegenheit fand.

Im Harn wurde eine Verminderung der Alkalität festgestellt. Im Blutbild wurde eine Verminderung der Leukozyten von $4200/\text{mm}^3$ vor der Applikation auf $920/\text{mm}^3$ am 2. Tage gefunden. Am 3. Tage wurde mit $4800/\text{mm}^3$ der Wert vom Tage vor Versuchsbeginn übertroffen. Im Differentialblutbild stand einer Verminderung der Zahl der segmentkernigen Granulozyten eine relative Vermehrung der Zahl der Lymphozyten gegenüber. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war am 2. und 3. Versuchstage leicht beschleunigt.

Der Blutspiegel wies mit über 20 mg% unmittelbar nach der Applikation sein Maximum auf. Nach 24 Stunden betrug sein Wert noch 9,3 mg%. Nach 48 Stunden lag er bei 4,1 mg%. Die Ausscheidung erfolgte, wie ABB.2, Kurve II zeigt, kontinuierlich.

V e r s u c h 3

=====

"Fritz". Fuchswallach mit durchgehender Blesse. Ca.16 Jahre. Das Pferd hatte eine Trikuspidalisinsuffizienz. An der Unterbrust und am Unterbauch befand sich ein ausgedehntes Stauungsödem. Es wurde einmal 0,1 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol intravenös verabreicht. Die Versuchsergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen und in ABB.2, Kurve III dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Temp.	37,9	37,8	38,0	37,8	38,0	37,9
Puls	48	48	48	48	48	52
Atm.	16	16	16	16	16	16
App.	gut		gut			
Kot	geballt		geballt			
Bef.	gut		gut			

Harnuntersuchung

Reaktion	8,2	8,4	8,6	8,6	8,4
Farbe	gelblich-braun				
Ger./Konsist.	physiologisch/schleimig				
Spez.Gew.	1045	1043	1050	1045	1045
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat und Ca-Oxalat				

Blutuntersuchung

Ery.	4,85	4,68	3,97	4,02	4,30
Leukoc.	5000	4600	3400	3180	4280
Hb.	60%	60%	50%	50%	58%
Eos.	6	6	2	2	4
Stabk.	7	8	11	15	10
Segm.	63	51	65	63	62
Ly.	24	33	20	19	23
Monoc.	--	2	2	1	1

Blutkörperchensenkungsreaktion

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
5 Minuten	9,8	9,7	9,5	9,5	9,7
10 "	8,0	8,2	7,5	8,8	8,5
15 "	6,5	7,0	5,0	8,2	7,1
20 "	5,5	5,8	3,8	7,4	6,8
25 "	4,5	4,5	3,2	6,7	5,3
30 "	3,5	3,1	2,8	4,8	4,2
40 "	3,0	2,6	2,4	3,2	3,1
50 "	2,8	2,4	2,2	2,5	2,3
60 "	2,6	2,3	2,2	2,3	2,3

Blutspiegel nach einmal 0,1 g/kg Kpgw. in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	36 ^h	48 ^h
15,1	11,4	8,1	6,8	4,8	3,6	2,4

Das Allgemeinbefinden des Tieres blieb während der Versuchsdauer ohne Störungen. Im Blutbild fiel neben einer geringfügigen Erythropenie eine Verminderung der Leukozytenzahl von 5000/mm³ auf 3180/mm³ und ein Abfall des Hämoglobinwertes von 60 % auf 50 % am 2. und 3. Tage auf.

Der Blutspiegel fiel von seinem Höchstwert von 15,1 mg% nach der Applikation gleichmäßig ab und lag nach 24 Stunden bei 4,8 und nach 48 Stunden bei 2,4 mg%.

V e r s u c h 4

=====

"Moritz". Kaltblutfuchsschimmelwallach. Ca. 15 Jahre.

Das Pferd befand sich in mäßigem Ernährungszustand. An der Unterbrust hatte es ein etwa zweihandflächengroßes Stauungsödem. Über der rechten Atrioventrikularklappe ließ sich ein diastolisches Geräusch auskultieren.

Es wurde einmal 0,1 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol intravenös appliziert. Die Untersuchungsergebnisse sind in den folgenden Tabellen niedergeschrieben, bzw. in ABB. 2, Kurve IV graphisch dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
Temp.	38,3	38,3	38,4	38,3	38,3
Puls	48	48	48	44	44
Atm.	20	20	20	20	20
App.	gut			g u t	
Kot	geballt			g e b a l l t	
Bef.	gut			g u t	

Harnuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag
Reaktion	6,2	6,0	6,2	6,4
Farbe	h e l l b r a u n			
Ger./Konsist.	physiologisch / schleimig			
Spez.Gew.	1040	1038	1042	1040
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat			

Blutuntersuchung

Ery.	6,04	6,04	5,67
Leukoc.	8120	8120	8000
Hb.	65%	65%	65%
Bas.	-	1	-
Eos.	14	10	6
Stabk.	8	8	8
Segm.	50	53	65
Ly.	26	23	16
Monoc.	2	5	5

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,9	9,6	9,9
10 "	9,3	8,4	9,2
15 "	8,5	7,6	8,2
20 "	7,5	6,8	7,2
25 "	6,8	6,3	6,4
30 "	6,7	5,7	5,8
40 "	6,0	4,7	5,1
50 "	4,8	4,0	4,0
60 "	4,2	3,5	3,3
24 Stunden	3,5	--	2,6

Blutspiegelwerte nach einmaliger intravenöser Applikation von
0,1 g/kg Kpgw. in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	36 ^h	48 ^h
20,0	15,3	12,7	7,7	5,4	2,4	2,2

Das Allgemeinbefinden des Tieres war während der Untersuchungszeit nicht beeinträchtigt. Im Differentialblutbild trat eine relative Vermehrung der segmentkernigen Granulozyten und eine Verminderung der Lymphozyten ein. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war beschleunigt. Im Blut betrug nach der Applikation die Sulfamethylphenazol-konzentration 20,0 mg%. Sie sank innerhalb von 24 Stunden auf 5,4 mg% ab und hatte nach 48 Stunden noch einen Wert von 2,2 mg%.

Versuch 5

"Max". Kaltblutfuchswallach, ca. 15 Jahre. Das Pferd war klinisch gesund und befand sich in gutem Ernährungszustand. Die einmalige Dosis betrug 0,1 g/kg Kpgw. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in den folgenden Tabellen und in ABB. 2, Kurve V aufgezeichnet.

Allgemeinuntersuchung

	<u>vorher</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>	<u>3.Tag</u>
Temp.	38,3	38,3	38,2	38,1
Puls	48	44	44	44
Atm.	16	16	16	16
App.	gut		gut	
Kot	geballt	geballt		
Bef.	gut		gut	

Harnuntersuchung

	<u>vorher</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>	<u>3.Tag</u>	<u>4.Tag</u>
Reaktion	7,2	7,0	6,8	7,4	7,4
Farbe	gelbbraun				
Ger./Konsist.	physiologisch / schleimig				
Spez.Gew.	1043	1046	1046	1044	1044
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonate				

Blutuntersuchung

	<u>vorher</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>
Ery.	6,18	6,20	6,76
Leukoc.	8280	8820	9260
Hb.	68%	67%	70%
Eos.	3	9	3
Stabk.	5	13	3
Segm.	60	57	63
Ly.	29	21	22
Monoc.	3	-	1

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,4	9,8	9,7
10 "	8,4	9,0	8,8
15 "	7,0	7,8	7,4
20 "	5,8	6,5	6,2
25 "	5,0	5,8	5,3
30 "	4,2	5,0	4,7
40 "	3,2	3,7	3,5
50 "	3,0	3,3	3,0
60 "	2,8	3,2	2,6

Blutspiegelwerte nach einmaliger intravenöser Applikation von 0,1 g/kg Kpgw. in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	36 ^h	48 ^h
20,1	18,1	14,2	11,9	7,5	3,0	2,3

Im Blute kam es zu einer leichten Vermehrung der roten und weißen Blutkörperchen. Der Blutfarbstoffgehalt sank nicht, wie es bisher beobachtet wurde, ab. Der Blutspiegel, der mit 20,1 mg% unmittelbar nach der Infusion seinen Höchstwert hatte, fiel gleichmäßig ab und wies mit 7,5 mg% nach 24 Stunden noch einen sehr hohen Wert auf, 48 Stunden nach der Applikation betrug die Sulfamethylphenazolkonzentration im Blut nur noch 2,3 mg%.

V e r s u c h 6

=====

"Brutus". Fuchsschimmelkaltblutwallach. Blind. Ca.15 Jahre. Der Wallach hatte eine Trikuspidalklappeninsuffizienz und ein ausgedehntes Stauungsödem an der Unterbrust. Infolge seiner Blindheit war das Tier sehr nervös und leicht erregbar.

Das Pferd erhielt einmal 0,1 g/kg Kpgw. und nach 24 Stunden noch einmal 0,05 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol intravenös injiziert. Die Ergebnisse dieses Versuchs finden sich in den folgenden Tabellen und in ABB. 3, Kurve I.

Allgemeinuntersuchung

	.vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Temp.	38,2	37,9	39,2	38,7	38,4	38,2
Puls	56	60	60	56	56	52
Atm.	20	20	20	24	20	20
App.	gut			g u t		
Kot	geballt			g e b a l l t		
Bef.	gut			g u t		

Harnuntersuchung

Reaktion	7,0	6,8	6,6	6,0	6,8	6,8
Farbe	g e l b b r a u n					
Ger./Konsist.	physiologisch / schleimig					
Spez.Gew.	1028	1025	1028	1030	1028	1030
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat und Ca-Oxalat					

Blutuntersuchung

	<u>vorher</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>	<u>3.Tag</u>	<u>5.Tag</u>
Ery	7,30	7,04	7,05	7,12	6,50
Leukoc.	3680	4880	4560	5120	4080
Hb.	75%	68%	65%	70%	68%
Bas.	-	1	-	1	-
Eos.	-	6	1	7	5
Stabk.	30	34	21	24	17
Segm.	43	54	56	55	59
Ly.	26	6	20	9	16
Monoc.	1	-	2	4	3

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,9	9,7	9,7	9,8	9,9
10 "	9,7	8,8	9,2	9,0	9,7
15 "	9,2	8,2	8,5	8,5	9,0
20 "	8,7	7,8	7,9	7,8	8,3
25 "	8,1	7,4	7,5	7,0	7,7
30 "	7,6	7,0	7,1	6,2	7,1
40 "	7,2	6,6	6,4	5,1	6,1
50 "	6,6	5,9	5,4	4,5	5,3
60 "	3,0	5,2	4,7	3,5	4,8
25 Stunden	2,8	2,9	2,7	2,9	3,0

Blutspiegelwerte nach einmaliger Applikation von 0,1 g/kg kpgw. und einmaliger Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. in mg%:

<u>1^h</u>	<u>3^h</u>	<u>6^h</u>	<u>12^h</u>	<u>24^h</u>	<u>25^h</u>	<u>36^h</u>	<u>48^h</u>	<u>60^h</u>	<u>72^h</u>
23,0	17,5	14,9	9,6	5,8	16,2	10,4	7,3	5,0	1,5

Während des Versuchs traten klinisch erfaßbare Veränderungen nicht auf. Am 2. und 3. Versuchstage erhöhte sich plötzlich die Körpertemperatur auf 39,2°C bzw. 38,7°C. Sie normalisierte sich aber im Verlaufe der nächsten Tage wieder. Im Blut kam es neben einer Verminderung der Erythrozytenzahl und einer Vermehrung der Zahl der Leukozyten wiederum zu einem Abfall des Blutfarbstoffgehalts um 10 %. Im Differentialblutbilde fielen die zahlreichen stabkernigen Granulozyten auf. Die Blutkörperchensenkungsreaktion war geringfügig beschleunigt.

Der Sulfamethylphenazolblutspiegel hatte anfangs einen Wert von 23,0 mg%. Er fiel gleichmäßig ab und hatte nach 24 Stunden noch einen Wert von 5,8 mg%. Nach der hier folgenden Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. stieg der Blutspiegel wieder auf 16,2 mg% an. Er sank dann entsprechend langsam ab und lag mit 5,0 mg% nach 60 Stunden noch über dem therapeuti-

schen Minimum. Nach 72 Stunden war die Blutkonzentration auf 1,5 mg% abgesunken.

Versuch 7

=====

"Rieke". Warmblutfuchsstute. Ca.18 Jahre. Die Stute war klinisch gesund, befand sich aber in sehr mäßigem Ernährungszustand. Die Dosis betrug einmal 0,1 g/kg Kpgw. und am folgenden Tag 0,05 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol. Die Ergebnisse dieses Versuchs finden sich in den folgenden Tabellen und in ABB. 3, Kurve II.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Temp.	38,3	38,3	37,7	37,8	38,0	38,0
Puls	44	48	44	44	44	44
Atm.	16	20	16	16	16	16
App.	gut		g u t			
Kot	dünnbreig, breiig,	geb.	geb.	geb.	geb.	geb.
Bef.	gut		g u t			

Harnuntersuchung

Reaktion	7,2	7,0	7,0	6,6	6,8	7,0
Farbe	b r ä u n l i c h	b r ä u n l i c h	b r ä u n l i c h	b r ä u n l i c h	b r ä u n l i c h	b r ä u n l i c h
Ger./Konsist.	physiologisch	physiologisch	physiologisch	schleimig	schleimig	schleimig
Spez.Gew.	1036	1038	1038	1040	1040	1042
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat und Ca-Oxalat					

Blutuntersuchung

Ery.	5,30	5,08	5,48	5,50	5,62	5,44
Leukoc.	4480	4000	4400	5640	5760	8680
Hb.	75%	70%	75%	73%	77%	72%
Bas.	-	-	-	-	-	-
Eos.	-	-	-	-	-	-
Stabk.	18	21	24	13	26	19
Segm.	67	68	55	79	57	70
Ly.	13	11	18	8	15	7
Monoc.	2	-	2	-	2	3

Blutkörperchensenkungsreaktion

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
5 Minuten	9,2	9,8	9,9	9,9	9,8	9,8
10 "	8,0	9,2	9,4	9,8	9,1	9,1
15 "	7,4	8,5	8,8	9,2	8,3	8,3
20 "	7,0	7,8	7,8	8,5	7,6	7,6
25 "	6,5	7,3	6,8	7,9	7,0	7,0
30 "	6,0	6,8	7,3	7,4	6,2	6,2
40 "	5,5	6,1	6,5	6,5	5,4	5,4
50 "	4,8	5,2	5,9	5,7	4,0	4,0
60 "	4,1	4,5	5,2	4,8	3,6	3,5
24 Stunden	2,6	2,5	2,5	2,5	2,5	---

Die Blutspiegelwerte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen und graphisch dargestellt in ABB.3, Kurve II.

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	25 ^h	36 ^h	48 ^h	60 ^h	72 ^h
16,0	11,6	8,4	5,4	4,2	17,2	11,3	7,7	4,8	1,6

Bei der Allgemeinuntersuchung fiel vor Beginn der Applikation und am ersten und zweiten Versuchstag der Absatz dünnbreiigen bzw. breiigen Kots auf. Bei der Untersuchung des Harns trat eine geringfügige Verminderung der Alkalität bis unter den Neutralpunkt und ein Anstieg des spezifischen Gewichts hervor. Im Blut kam es zu einer Vermehrung der Leukozyten, die am 5. Tag fast das Doppelte des niedrigen Ausgangswertes erreichte. Die Blutspiegelwerte waren mit einem Anfangswert von 16,0 mg% und einem 24-Stundenwert von 4,2 mg% die niedrigsten aller Versuche. Nach der Nachdosierung wurden 17,2 mg% erreicht. Nach insgesamt 60 Stunden betrug die Konzentration noch 4,8 mg%.

V e r s u c h 8 =====

"Bella". Die braune ca.12 Jahre alte Kaltblutstute war klinisch gesund und befand sich in gutem Ernährungszustand. Sie erhielt einmal 0,1 g/kg Kpgw. und an den beiden folgenden Tagen je 0,05 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol intravenös appliziert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in den folgenden Tabellen und in ABB. 4 aufgezeichnet.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Temp.	38,5	38,5	38,4	38,3	38,2	38,2
Puls	48	44	40	40	40	40
Atm.	18	20	16	16	16	16
App.	1/2	1/2	gut	gut	gut	gut
Kot	geb.		g e b a l l t			
Bef.	gut			g u t		

Harnuntersuchung

Reaktion	8,4	8,0	8,0	7,8	8,2	8,4
Farbe	g e l b b r a u n					
Ger./Konsist.	physiologisch/schleimig					
Spez.Gew.	1036	1040	1042	1046	1040	1044
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat und Ca-Oxalat					

Blutuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	5.Tag
Ery.	5,73	5,64	5,46	6,08	5,84
Leukoc.	4400	4260	4600	5240	5040
Hb.	68%	60%	58%	66%	68%
Eos.	-	-	2	1	-
Stabk.	4	2	3	12	6
Segm.	78	71	72	62	73
Ly.	17	24	20	23	20
Monoc.	1	3	3	2	1

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,8	9,6	9,9	3,8	9,8
10 "	9,6	8,4	9,7	8,9	9,4
15 "	7,8	7,3	9,2	7,8	7,9
20 "	6,6	6,3	8,6	6,9	6,8
25 "	5,8	5,6	7,2	5,9	5,7
30 "	5,0	4,8	6,2	5,2	4,9
40 "	4,1	3,7	5,4	4,4	4,1
50 "	3,3	3,0	4,5	3,6	3,4
60 "	3,2	2,8	3,5	3,1	3,0

Blutspiegelwerte nach einmal 0,1 g/kg Kpgw. und je zweimal 0,05 g/kg Kpgw. an den folgenden zwei Tagen in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	25 ^h	36 ^h	48 ^h	49 ^h	60 ^h	72 ^h	84 ^h	96 ^h
22,0	20,0	14,2	10,5	5,8	19,5	10,3	5,4	17,1	9,8	7,2	4,6	2,3

Der mäßige Appetit vor der Applikation und am ersten Versuchstag hat seine Ursache wahrscheinlich in der Futterumstellung

nach dem Kauf des Tieres. Bei der Blutuntersuchung wurde neben einer Verminderung des Blutfarbstoffgehalts eine leichte Verringerung der Zahl der segmentierten Granulozyten und eine Vermehrung der Lymphozyten beobachtet. Bei der Harnuntersuchung wurde eine geringe vorübergehende Verminderung der Alkalität und ein Anstieg des spezifischen Gewichts festgestellt.

Der Sulfamethylphenazolblutspiegel fiel von seinem Höchstwert 22,0 mg% gleichmäßig ab und lag nach 24 Stunden bei 5,8 mg%. Nach der Nachdosierung stieg er wieder auf 19,5 mg% an und verminderte sich nach weiteren 24 Stunden auf 5,4 mg%. Nach der jetzt folgenden zweiten Nachdosierung von wiederum 0,05 mg% erreichte der Blutspiegel ein Maximum 17,1 mg%. Über eine Versuchszeit von 84 Stunden wurden 4,6 mg% nicht unterschritten.

V e r s u c h 9

=====

"Oskar". Brauner Kaltblutwallach. Ca.20 Jahre alt. Das Pferd hatte geringen serösen Nasenausfluß. Sein Ernährungszustand war gut. Es bekam einmal 0,1 g/kg Kpgw. und an den folgenden zwei Tagen je 0,05 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol intravenös appliziert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung finden sich in den folgenden Tabellen und in ABB. 5.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag
Temp.	38,0	38,0	38,0	38,0	37,9	37,8	37,9
Puls	56	52	48	48	48	48	44
Atm.	18	18	16	16	16	16	18
App.	gut			g u t			
Kot	geb. dünnbreilig			g e b a l l t			
Bef.	gut			g u t			

Harnuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Reaktion	7,4	7,4	7,2	7,0	7,2	7,2
Farbe	h e l l b r a u n					
Ger./Konsist.	physiologisch/schleimig					
Spez.Gew.	1032	1036	1036	1038	1036	1036
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat und Ca-Oxalat					

Blutuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Ery.	6,54	6,60	6,68	6,40	6,72	6,84
Leukoc.	6960	6740	5940	6640	7120	8420
Hb.	78%	75%	72%	75%	78%	76%
Eos.	6	3	4	2	3	1
Stabk.	7	6	6	5	4	5
Segm.	59	62	64	67	67	70
Ly.	28	28	26	25	26	24
Monoc.	-	1	-	1	-	-

Blutkörperchen senkungsreaktion

5 Minuten	9,9	9,9	9,9	9,8	9,9	9,9
10 "	8,8	8,7	8,7	8,7	8,9	8,8
15 "	7,6	7,5	7,7	7,8	7,9	7,6
20 "	6,2	6,3	6,4	6,5	6,7	6,4
25 "	5,2	5,1	5,3	5,4	5,6	5,3
30 "	4,2	4,3	4,4	4,4	4,5	4,3
40 "	3,9	3,8	3,9	3,9	4,0	3,8
50 "	3,5	3,3	3,5	3,4	3,5	3,4
60 "	3,2	3,1	3,2	3,1	3,2	3,0
24 Stunden	2,8	2,8	2,7	---	---	---

Bei einer Anfangsdosierung von 0,1 g/kg Kpgw. und einer Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. an den nächsten beiden Tagen wurden folgende Blutspiegel gemessen.

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	25 ^h	36 ^h	48 ^h	49 ^h	60 ^h	72 ^h	84 ^h
22,5	19,6	14,7	10,3	6,0	19,7	10,4	5,6	19,1	10,1	5,9	4,3

Im Verlauf des Versuchs traten neben Absatz dünnbreiigen Kotes am ersten Versuchstag keine sinnfälligen Veränderungen auf. Der Blutspiegel fiel von seinem Anfangswert 22,5 mg% allmählich ab und hatte nach 24 Stunden noch einen Wert von 6,0 mg%. Nach der hier folgenden ersten Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. erreichte das Sulfamethylphenazol sofort wieder einen Blutspiegel von 19,7 mg%, um nach weiteren 24 Stunden wieder auf 5,6 mg% abzusinken. Nach erneuter Infusion der gleichen Dosis stieg der Sulfonamidgehalt im Blut auf 19,1 mg% an. Nach insgesamt 84 Stunden war der Blutspiegel auf 4,3 mg% abgesunken.

V e r s u c h 10

"Titus". Der ca. 15-jährige Kaltblut-Braunschimmel war klinisch gesund und befand sich in gutem Ernährungszustand.

Er erhielt eine Anfangsdosis von 0,1 g/kg Kpgw. und an den beiden folgenden Tagen jeweils 0,05 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol intravenös. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen und in ABB.6 aufgezeichnet.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag
Temp.	38,3	38,3	38,2	38,0	38,0	37,9	38,0
Puls	40	44	40	40	40	40	40
Atm.	16	16	16	16	16	16	16
App.	gut		g u t				
Kot	geb.		g e b a l l t				
Bef.	gut		g u t				

Harnuntersuchung

Reaktion	8,6	8,4	8,4	8,2	8,2	8,4	8,4
Farbe	g e l b b r a u n						
Ger./Konsist.	physiologisch / schleimig						
Spez.Gew.	1034	1038	1036	1040	1040	1038	1038
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat, Ca-Oxalat und amorphe Erdphosphate						

Blutuntersuchung

	1. Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag
Ery.	7,88	7,25	7,00	7,24	7,82	8,04
Leukoc.	8120	8180	7720	7840	8480	8920
Hb.	75%	70%	70%	75%	78%	78%
Eos.	2	1	3	4	2	2
Stabk.	2	3	4	6	8	10
Segm.	68	64	66	64	66	63
Ly.	26	31	25	24	23	25
Monoc.	2	1	2	1	1	-

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,8	9,9	9,8	9,9	9,9	9,9
10 "	8,5	8,6	8,8	8,9	9,0	8,9
15 "	7,5	7,7	7,8	7,8	7,7	7,9
20 "	6,0	6,5	6,7	6,8	6,8	6,9
25 "	4,5	4,9	5,2	5,4	5,5	5,6
30 "	3,2	3,6	4,0	4,1	4,2	4,3
40 "	3,0	3,2	3,1	3,3	3,4	3,3
50 "	2,8	2,9	3,1	3,3	3,4	3,3
60 "	2,6	2,7	2,8	2,9	3,0	2,9

Sulfamethylphenazol im Blut in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	25 ^h	36 ^h	48 ^h	49 ^h	60 ^h	72 ^h	84 ^h	96 ^h
18,8	16,6	11,9	8,7	4,9	18,6	11,7	5,2	18,7	10,4	6,8	4,9	2,4

Am Tier wurden keinerlei Beeinträchtigungen festgestellt. Im Blut zeigte sich nach anfänglichem geringem Leukozytenabfall eine leicht über die ursprüngliche Zahl hinausgehende Zunahme. Der Harn wurde vorübergehend etwas saurer. Sein spezifisches Gewicht nahm geringfügig zu. Der Sulfonamidblutspiegel betrug im Anschluß an die Applikation 18,8 mg%. Er sank gleichmäßig ab über 24 Stunden auf 4,9 mg%, erreichte aber unmittelbar nach der Nachdosierung wieder einen Wert von 18,6 mg%, der ebenfalls langsam absinkend nach weiteren 24 Stunden 5,2 mg% betrug. Nach abermaliger Applikation von 0,05 g/kg Kpgw. stieg der Blutspiegel wieder auf 18,7 mg% an. Nach 84 Stunden Versuchszeit befanden sich noch 4,9 mg% und nach 96 Stunden noch 2,4 mg% Sulfamethylphenazol im Blut.

V e r s u c h 11
=====

"Emil". Der ca. 18-jährige Kaltblut-Fuchswallach war klinisch gesund und befand sich in mäßigem Ernährungszustand. Der anfänglich schlechte Appetit wurde auf die Futterumstellung nach dem Ankauf zurückgeführt. Die Dosis betrug einmal 0,1 g/kg Kpgw. und an den beiden folgenden Tagen jeweils 0,05 g/kg Kpgw. Auskunft über die Ergebnisse geben die anschließenden Tabellen und ABB. 7.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Temp.	38,3	38,3	38,3	38,3	38,3	38,3
Puls	48	48	48	44	44	40
Atm.	18	16	16	16	16	16
App.	1/2	1/2	3/4	gut	gut	gut
Kot	geb.		g e b a l l t			
Bef.	gut		g u t			

Harnuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Reaktion	7,2	7,0	7,0	6,8	6,8	6,8
Farbe	g e l b l i c h b r a u n					
Ger./Konsist.	physiologisch / schleimig					
Spez.Gew.	1036	1036	1038	1044	1040	1038
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat, Ca-Oxalat und amorphe Erdphosphate					

Blutuntersuchung

Ery.	8,08	7,82	7,85	8,00	8,55	8,28
Leukoc.	6400	5600	5400	6640	7800	8400
Hb.	76%	72%	70%	70%	74%	78%
Eos.	1	1	-	-	-	-
Stabk.	3	-	2	4	3	5
Segm.	68	63	67	60	68	66
Ly.	25	36	30	23	26	28
Monoc.	3	-	1	3	1	1

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,7	9,9	9,8	9,9	9,9	9,7
10 "	8,0	8,3	8,5	8,4	8,4	7,9
15 "	6,4	6,8	7,0	7,1	7,2	7,0
20 "	4,9	5,3	5,5	5,2	5,4	5,8
25 "	4,2	4,5	4,4	4,3	4,5	4,7
30 "	3,9	4,1	3,8	3,9	3,8	3,8
40 "	3,6	3,8	3,5	3,4	3,3	3,4
50 "	3,5	3,5	3,4	3,2	3,2	3,2
60 "	3,4	3,4	3,3	3,1	3,1	3,1
24 Stunden	2,5	2,5	2,4	2,4	2,4	2,5

Der Blutspiegel nach einer Initialdosis von 0,1 g/kg Kpgw. und Nachdosierung von jeweils 0,05 g/kg Kpgw. an den folgenden zwei Tagen in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	25 ^h	36 ^h	48 ^h	49 ^h	60 ^h	72 ^h	84 ^h	96 ^h
20,5	17,2	15,1	11,3	8,3	19,8	10,5	5,5	19,8	8,7	7,4	5,2	1,9

Am Tier wurde während des Versuchs keine Beeinträchtigung seines gesundheitlichen Befindens festgestellt. Im Blut trat nach Abfall der Leukozyten an den ersten beiden Versuchstagen um $1000/\text{mm}^3$ eine Vermehrung um $2000/\text{mm}^3$ am 5. Tage ein. Der Sulfonamidblutspiegel erreichte unmittelbar nach der Applikation seinen Höhepunkt mit 20 mg%. Er fiel gleichmäßig ab und hatte nach 24 Stunden einen Wert von noch 8,3 mg%. Mit der Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. wurde sofort wieder eine

Blutkonzentration von 19,8 mg% erreicht. Nach 48 Stunden waren noch 5,5 mg% Sulfamethylphenazol im Blut enthalten. Nach erneuter Applikation von 0,05 g/kg Kpgw. erreichte der Gehalt im Blut wieder den hohen Wert von 19,8 mg%. Nach insgesamt 84 Stunden wurden noch 5,2 mg% und nach 96 Stunden noch 1,9 mg% bestimmt.

V e r s u c h 12

"Hannibal". Der ca. 13-jährige Kaltblut-Fuchswallach war klinisch gesund und befand sich in sehr gutem Ernährungszustand. Er erhielt am ersten Versuchstage 0,1 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol und an den folgenden beiden Tagen 0,05 g/kg Kpgw. intravenös appliziert. Die Versuchsergebnisse sind in den folgenden Tabellen und in ABB. 8 dargestellt.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag
Temp.	38,2	38,3	38,3	38,3	38,3
Puls	48	44	44	44	44
Atm.	16	16	16	16	16
App.	gut		g u t		
Kot	geb.	g e b a l l t			
Bef.	gut		g u t		

Harnuntersuchung

Reaktion	8,4	8,2	8,0	8,0	8,0
Farbe	g e l b l i c h b r a u n				
Ger./Konsist.	physiologisch / schleimig				
Spez.Gew.	1040	1042	1048	1045	1045
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat, Ca-Oxalat, Amorphe				Erdphosphate

Blutuntersuchung

Ery.	6,48	6,20	6,24	6,73	6,69
Leukoc.	6340	5880	5680	6640	7440
Hb.	80%	74%	74%	78%	80%
Bas.	-	1	-	-	1
Eos.	3	4	3	1	2
Stabk.	7	11	12	7	5
Segm.	67	60	59	62	61
Ly.	22	23	24	28	30
Monoc.	1	-	2	2	1

Blutkörperchensenkungsreaktion

	<u>vorher</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>	<u>3.Tag</u>	<u>4.Tag</u>
5 Minuten	9,9	9,8	9,8	9,9	9,9
10 "	9,8	9,7	9,6	9,7	9,7
15 "	9,3	9,3	9,1	9,2	9,1
20 "	8,6	8,5	8,6	8,4	8,7
25 "	7,9	7,8	7,9	7,6	8,0
30 "	6,8	6,9	7,0	6,8	7,2
40 "	5,8	5,6	5,9	5,7	6,7
50 "	5,1	4,9	5,2	5,0	5,1
60 "	4,0	3,8	4,2	4,0	4,1

Sulfamethylphenazolblutkonzentration in mg% :

<u>1^h</u>	<u>3^h</u>	<u>6^h</u>	<u>12^h</u>	<u>24^h</u>	<u>25^h</u>	<u>36^h</u>	<u>48^h</u>	<u>49^h</u>	<u>60^h</u>	<u>72^h</u>	<u>84^h</u>	<u>96^h</u>
19,8	18,3	14,1	9,2	5,1	20,3	8,3	5,4	19,3	7,9	6,7	4,8	1,9

Während des Versuchs kam es zu keiner Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Das spezifische Gewicht des Harns nahm wieder leicht zu, seine Alkalität dagegen ab. Im Blut wurde neben einem Hämoglobinabfall auch wieder zunächst eine Verminderung der Leukozytenzahl an den ersten beiden Tagen und eine Vermehrung über den ursprünglichen Wert hinaus an den folgenden Tagen festgestellt. Der Blutspiegel lag nach der Applikation bei 19,8 mg%. Er sank dann gleichmäßig ab und hatte nach 12 bzw. 24 Stunden noch eine Höhe von 9,2 bzw. 5,1 mg%. Nach der Nachdosierung stieg er sofort wieder steil an bis auf 20,3 mg%, um gleichmäßig abzufallen auf 5,4 mg% nach 48 Stunden. Nach der zweiten Nachdosierung hatte die Konzentration mit 19,8 mg% wieder eine beachtliche Höhe. Nach 72 Stunden wurden im Blut noch 7,9 mg% gemessen und nach 84 Stunden noch 4,8 mg%. Es gelang also mit einmaliger Dosierung von 0,1 g/kg Kpgw. und zweimaliger Nachdosierung von jeweils 0,05 g/kg Kpgw. an den beiden nächsten Tagen die Mindestforderung von 5 mg%, wie in den übrigen Versuchen auch, über fast 84 Stunden zu erfüllen.

V e r s u c h 13

=====

"Varus". Der ca. 8-jährige Kaltblutwallach war klinisch gesund und befand sich in gutem Futterzustand. Er bekam eine einmalige Applikation von 0,1 g/kg Kpgw. und zweimal je

0,05 g/kg Kpgw. an den nächsten beiden Tagen. Auskunft über diese Versuche geben die folgenden Tabellen und ABB. 9.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Temp.	38,2	38,1	38,0	38,1	38,1	38,1	38,1	38,1
Puls	44	44	44	44	44	44	44	44
Atm.	20	20	20	20	20	20	20	20
App.	gut			gut				
Kot	geballt			geballt				
Bef.	gut			gut				

Harnuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Reaktion	6,6	6,6	7,6	6,8	6,8	6,8
Farbe	dunkelbraun					
Ger./Konsist.	physiologisch	/	schleimig			
Spez.Gew.	1050	1050	1050	1050	1046	1046
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--	--
Sediment	Ca-Carbonat und Ca-Oxalate					

Blutuntersuchung

Ery.	6,37	6,64	6,81	6,69	5,56	5,85
Leukoc.	7840	7880	9400	7760	6040	6080
Hb.	66%	68%	56%	51%	52%	60%
Bas.	-	-	2	-	-	-
Eos.	2	3	1	4	1	3
Stabk.	4	-	1	4	6	5
Segm.	74	68	78	65	69	60
Ly.	20	27	12	26	23	31
Monoc.	-	2	6	1	-	1

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,7	9,8	9,9	9,8	9,8	9,8
10 "	8,9	9,2	9,7	9,0	9,2	8,8
15 "	7,8	8,4	8,2	8,3	8,4	8,0
20 "	6,9	7,6	7,4	7,6	7,5	7,0
25 "	6,0	6,5	6,2	7,0	6,8	6,3
30 "	5,2	5,3	5,1	6,4	6,3	5,7
40 "	4,6	4,4	4,1	6,1	5,8	4,7
50 "	3,6	3,5	3,2	5,2	5,3	3,8
60 "	3,2	3,1	3,0	5,0	5,0	3,4
24 Stunden	2,6	2,5	2,5	2,5	2,5	2,7

Blutspiegelwerte nach Stunden in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	25 ^h	36 ^h	48 ^h	49 ^h	60 ^h	72 ^h	84 ^h	96 ^h
22,5	16,8	11,7	6,9	5,1	20,5	12,2	5,2	18,6	11,9	7,4	4,7	1,6

Auf das Allgemeinbefinden zeigte Sulfamethylphenazol keine Wirkung. Im Blut kam es anfangs zu einer leichten Leukocytose. Der Sulfamethylphenazolblutspiegel wies im wesentlichen die Werte auf, die auch für die vorangegangenen Versuche typisch waren. Mit einer Anfangsdosis von 0,1 g/kg Kpgw. und zweimaliger Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. an den beiden folgenden Tagen ließ sich eine Blutkonzentration erzielen, die fast 84 Stunden über der geforderten Mindestgrenze von 5 mg% blieb.

Versuch 14

"Annette". Braune Hannoveraner Stute. Ca. 13 Jahre. Die Stute befand sich in sehr gutem Futterzustand und war klinisch gesund. Sie bekam am ersten Versuchstag 0,1 g Sulfamethylphenazol pro kg Kpgw. und an den folgenden zwei Tagen je 0,05 g/kg Kpgw. intravenös verabreicht. Die Versuchsergebnisse sind in den folgenden Tabellen und in ABB.10 veranschaulicht.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
Temp.	38,2	38,0	38,0	38,1	38,1	38,4	38,2	38,2
Puls	44	40	40	40	40	40	40	40
Atm.	20	18	16	16	16	16	16	16
App.	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	gut	gut	gut
Kot	geb.			g e b a l l t				
Bef.	gut			g u t				

Harnuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Reaktion	7,6	7,6	7,2	6,6	6,8	7,0
Farbe	g e l b b r a u n					
Ger./Konsist.	physiologisch / schleimig					
Spez.Gew.	1036	1038	1020	1030	1032	1034
Eiweiß/Zucker	--	--	--	--	--	--
Blutfarbstoff	--	--	--	--	--	--
Sediment	Ca- Carbonat und Ca- Oxalat					

Blutuntersuchung

	<u>vorher</u>	<u>1.Tag</u>	<u>2.Tag</u>	<u>3.Tag</u>	<u>4.Tag</u>	<u>5.Tag</u>
Ery.	6,86	6,84	6,52	6,81	6,71	6,33
Leukoc.	5080	6280	8120	4600	6960	4840
Hb.	66%	75%	73%	70%	70%	70%
Eos.	2	9	1	1	2	1
Stabk.	6	2	2	3	5	1
Segm.	67	64	80	77	76	80
Ly.	22	22	12	17	14	18
Monoc.	3	3	5	2	3	-

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,8	9,9	9,9	9,7	9,9	9,8
10 "	9,6	9,7	9,6	8,8	9,2	9,0
15 "	9,3	9,2	9,2	8,3	8,1	8,0
20 "	8,8	8,8	8,7	7,8	7,5	7,4
25 "	8,3	8,3	8,2	7,2	6,8	7,0
30 "	7,8	7,7	7,8	6,8	6,3	5,8
40 "	7,4	6,9	6,8	6,4	5,8	4,8
50 "	6,9	6,5	6,4	5,8	5,3	4,0
60 "	6,3	6,3	6,1	5,2	5,1	3,5
24 Stunden	3,1	3,1	3,1	2,8	3,0	2,8

Blutspiegelwerte in mg% :

<u>1^h</u>	<u>3^h</u>	<u>6^h</u>	<u>12^h</u>	<u>24^h</u>	<u>25^h</u>	<u>36^h</u>	<u>48^h</u>	<u>49^h</u>	<u>60^h</u>	<u>72^h</u>	<u>84^h</u>	<u>96^h</u>
19,2	17,2	13,4	8,8	5,5	20,0	18,8	5,3	19,5	12,9	6,4	3,7	1,2

Allgemeinstörungen konnten nach der Sulfamethylphenazolapplikation nicht beobachtet werden. Der anfänglich schlechte Appetit wird auf den Futterwechsel nach dem Ankauf des Tieres zurückgeführt. Bei der Haruntersuchung wurde wieder eine leichte, vorübergehende Verminderung der Alkalität festgestellt. Der Sulfamethylphenazolblutspiegel lag, wie in den übrigen Versuchen auch, so günstig, daß mit einer Initialdosis von 0,1 g/kg Kpgw. und zweimaliger Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. an den beiden folgenden Tagen die therapeutische Mindestforderung über mehr als 72 Stunden erfüllt wurde. Die Blutkonzentration, die unmittelbar nach der Applikation 19,2 mg% betrug, sank nur langsam ab und hatte nach 24 Stunden noch eine Höhe von 5,5 mg%. Nach der Nachdosierung der halben Dosis wurde der Anfangswert sogar noch übertroffen.

Versuch 15

=====

"Liese". Ca.12-jährige Kaltblutfuchsstute. Die Stute wurde mit einer Temperatur von 38,2°C aufgenommen. Sie hatte beiderseits serösen Nasenausfluß und hustete stark. Die Kehlgangsymphknoten waren in ihrer Konsistenz und Größe nicht verändert. Am Morgen vor der Applikation war die Temperatur des Versuchspferdes auf 39,6°C angestiegen. Die Dosis betrug am ersten Tag 0,1 g/kg Kpgw. und an den zwei folgenden Tagen jeweils 0,05 g/kg Kpgw. Eine Harnuntersuchung wurde nicht durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in den folgenden Tabellen und in Abb.11 aufgezeichnet.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Temp.	38,2	39,6	38,2	38,3	38,4	38,2
Puls	48	44	40	44	44	44
Atm.	20	20	20	20	20	20
App.	gut			g u t		
Kot	geballt			g e b a l l t		
Bef.	gut			g u t		

Blutuntersuchung

Ery.	6,09	6,70	6,48	5,50	6,42	6,89
Leukoc.	5360	2700	4000	6600	6880	7120
Hb.	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Bas.	2	-	-	-	-	-
Eos.	2	3	2	1	-	2
Stabk.	4	2	5	5	7	7
Segm.	63	67	72	78	75	67
Ly.	25	20	19	16	13	20
Monoc.	4	8	2	-	3	4

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,9	9,8	9,8	9,6	9,0	9,2
10 "	8,0	8,9	9,2	7,3	7,5	6,8
15 "	6,2	5,2	8,0	5,3	5,7	6,1
20 "	5,0	4,5	7,6	4,3	4,2	5,0
25 "	4,3	3,9	6,6	3,6	3,6	4,6
30 "	3,9	3,6	5,9	3,3	3,5	4,2
40 "	3,6	3,4	4,5	3,1	3,2	3,8
50 "	3,4	3,2	3,7	3,0	3,1	3,5
60 "	3,2	3,1	3,5	2,9	3,1	3,2
24 Stunden	2,7	2,5	2,4	2,4	---	---

Sulfamethylphenazolblutkonzentration in mg% :

1 ^h	3 ^h	6 ^h	12 ^h	24 ^h	25 ^h	36 ^h	48 ^h	49 ^h	60 ^h	72 ^h	84 ^h	96 ^h
20,5	19,1	14,1	9,8	6,2	21,0	13,6	5,9	20,3	14,9	7,3	4,8	2,4

Das Allgemeinbefinden des Tieres wurde durch das Sulfamethylphenazol nicht beeinträchtigt. Die am ersten Tag vor der Applikation gemessene Temperatur von 39,6°C lag nach der intravenösen Verabreichung von 0,1 g/kg Kpgw. mit 38,2°C wieder im normalen Bereich. Die Ursache der erhöhten Puls- und Atemfrequenz war der Katarrh der oberen Luftwege. Gegen Ende des Versuchs hustete das Tier weniger und schwächer.

Im Blutbild war am zweiten Tag die Zahl der Leukozyten von 5360/mm³ auf 2700/mm³ abgesunken. Am dritten Versuchstag lag der Wert trotz erneuter Applikation aber wieder bei 4000/mm³ und stieg bis zum 5. Tage 7120/mm³ an. Eine Verminderung des Blutfarbstoffgehalts trat bei diesem Pferd nicht ein.

Im Blut fanden sich wiederum sehr hohe und lang anhaltende Spiegel. Nach Applikation von 0,1 g/kg Kpgw. bzw. 0,05 g/kg Kpgw. ergaben sich jeweils Konzentrationen, die über 20,0 mg% lagen. Nach gleichmäßiger Ausscheidung betrugen die Konzentrationen nach 24 Stunden noch 6,2 mg%, nach 48 Stunden noch 7,3 mg% und nach 84 Stunden noch 4,8 mg%.

V e r s u c h 16

=====

"Lotte". Die etwa 12-jährige Kaltblutfuchsstute stammte aus dem gleichen Transport wie die Stute des vorangegangenen Versuchs. Es lagen auch die gleichen Erscheinungen vor. Unmittelbar vor der Applikation wurden 38,9°C gemessen nach 38,3°C am Vortage. Bei serösem Nasenausfluß und Husten über die ganze Versuchszeit wurde eine Anschwellung der Kehlgangslymphknoten nicht festgestellt. Die Stute befand sich in sehr gutem Ernährungszustand und erhielt einmal 0,1 g/kg Kpgw. und an den nächsten zwei Tagen noch je 0,05 g Sulfamethylphenazol pro kg Kpgw. intravenös appliziert. Auskunft über die Ergebnisse dieses Versuchs geben die folgenden Tabellen und Abb. 12.

Allgemeinuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag
Temp.	38,3	38,9	38,4	37,9	37,9	37,8	37,8
Puls	48	52	48	44	44	44	44
Atm.	24	20	20	20	20	16	16
App.	gut			g u t			
Kot	geballt, breiig,		geb.	geb.	geb.	geb.	geb.
Bef.	gut			g u t			

Blutuntersuchung

	vorher	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag
Ery.	6,43	6,56	6,12	6,55	5,54	5,89
Leukoc.	5040	6180	6900	8720	9360	10640
Hb.	70%	70%	70%	68%	59%	65%
Eos.	2	-	4	2	4	1
Stabk.	15	3	-	5	3	7
Segm.	54	46	74	55	72	70
Ly.	26	48	22	34	19	20
Monoc.	3	3	-	4	2	2

Blutkörperchensenkungsreaktion

5 Minuten	9,8	9,8	9,8	9,8	9,5	9,5
10 "	8,9	9,5	9,2	9,3	8,5	8,5
15 "	7,8	7,5	8,0	8,4	6,8	6,8
20 "	6,8	6,8	7,6	7,7	3,9	3,9
25 "	6,0	6,2	6,6	6,8	3,8	3,8
30 "	5,2	5,5	5,9	6,2	3,7	3,7
40 "	4,3	4,7	4,5	5,2	3,6	3,6
50 "	3,7	3,8	3,7	4,4	3,2	3,1
60 "	3,5	3,5	3,5	4,0	3,0	2,9
24 Stunden	2,9	2,8	2,9	2,6	---	---

Blutspiegel nach einmal 0,1 g/kg Kpgw. und an den folgenden zwei Tagen nach 0,05 g/kg Kpgw. in mg% :

1	3	6	12	24	25	36	48	49	60	72	84	96
20,5	18,8	14,0	9,8	6,1	21,0	12,6	5,6	20,5	13,9	7,3	4,6	2,5

Ein Einfluß auf das Allgemeinbefinden konnte auch bei diesem Versuch nicht festgestellt werden. Die Temperatur von 38,9°C, die vor der ersten Applikation von Sulfamethylphenazol bestand, normalisierte sich danach in kurzer Zeit. Die relativ hohen Werte der Puls- und Atemfrequenz sind auf Erregung des sehr widersätzlichen Tieres zurückzuführen. Ob der dünnbreiige Kot am zweiten Versuchstag durch das Sulfonamid verursacht wurde, kann nicht gesagt werden. Im Blut fand eine

Vermehrung der weißen Blutkörperchen von $5040/\text{mm}^3$ auf $10640/\text{mm}^3$ nach 5 Tagen statt. Eine Verminderung des Hämoglobingehalts wurde am 4. Tage festgestellt. Der Blutspiegel war auch in diesem Versuch wieder sehr hoch und hielt sich lange über der therapeutischen Mindestforderung. 24 Stunden nach der ersten Infusion lag noch eine Blutkonzentration von 6,1 mg% vor. Nach der Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. nach jeweils weiteren 24 Stunden lag das Maximum des Sulfonamidgehalts bei 21,0 bzw. 20,5 mg%. Nach insgesamt 84 Stunden Versuchszeit wurden im Blut noch 4,6 mg% Sulfamethylphenazol bestimmt.

E. ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG

Immer wieder wird in der neueren Literatur auf die Gefahren hingewiesen, die in der Sulfonamidtherapie liegen können. Besonders die auch bei den modernen Mitteln beschriebenen Nebenerscheinungen und Todesfälle (SCHÖNFELD (60)) mahnen zu eingehender Prüfung vor der allgemeinen klinischen Anwendung. Aus diesem Grunde wurden die beschriebenen Untersuchungen, deren Ergebnisse im folgenden besprochen werden sollen, durchgeführt.

Es wurden an 16 Pferden Blutspiegeluntersuchungen nach der als sehr zuverlässig erwiesenen Methode von BRATTON und MARSHALL (6) vorgenommen. Die Verluste, die bei der Enteiweißung auftreten, sind, wie SCHMID u. Mitarb. (58) in vergleichenden radiochemischen und kolorimetrischen Untersuchungen feststellten, nur gering.

Besonders wurde auf die gute Verträglichkeit des Medikamentes geachtet. Dazu wurde der Einfluß auf den Allgemeinzustand, auf das Blut und den Harn untersucht.

Es erhielten Sulfamethylphenazol intravenös appliziert:

5 Pferde einmal 0,1 g/kg Kpgw.

2 " " 0,1 g/kg Kpgw. u. je 0,05 g/kg Kpgw. am folg. Tage,

9 " " 0,1 g/kg Kpgw. u. je 0,05 g/kg Kpgw. an den

beiden folgenden Tagen.

Mit dieser Dosierung konnten sehr hohe und lang anhaltende Blutspiegel erzielt werden. Unmittelbar nach der intravenösen Applikation wurden sowohl nach der Anfangsdosierung als auch nach der halben Dosis nach der zweiten und dritten Applikation Sulfamethylphenazolblutspiegel gemessen, die im Mittel bei 20 mg% lagen. Nur in den Versuchen 3 und 7 lagen die Höchstwerte mit 15,1 und 16,0 mg% niedriger. Wie die Abbildungen 2 - 12 deutlich zeigen, war der Verlauf der Blutkonzentration des Sulfamethylphenazol sowie seine Ausscheidung sehr typisch. Individuelle Unterschiede traten nur in unbedeutendem Umfang auf. Bei allen Untersuchungen fielen die Blutkonzentrationswerte gleichmäßig, anfangs schneller, später langsamer ab. 24 Stunden nach der ersten Applikation betrug der Blutspiegel noch durchschnittlich 6,1 mg%. Er lag in keinem Versuch unter 4,8 mg%.

Da jedoch die therapeutische Wirksamkeit wesentlich von der Wirkungsintensität und der Verteilung im Gewebe abhängig ist, und da letztere wiederum von der Eiweißbindung, der Molekülgröße, den Substituenten und anderen Faktoren abhängt, muß eine ausreichende Gewebskonzentration gewährleistet sein, wenn gute therapeutische Erfolge erzielt werden sollen. Es muß also, da der Gewebsspiegel nach DOMAGK (15) nur 30 - 80 % des Blutspiegels beträgt, im Blut ein genügend hoher Sulfonamidgehalt vorhanden sein. In unserer Klinik wurde deshalb, wie auch von vielen Autoren (WELSH u.Mitarb.(76), MACLAY u. Mitarb.(36), SCHRÖDER u.Mitarb.(62), MACSIK (37), SCHEBITZ (57) und anderen) darauf geachtet, daß die Blutkonzentration 5 mg% über 3 - 4 Tage nicht unterschreitet. Mit einer Initialdosis von 0,1 g/kg Kpgw. und einer Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. gelang es, einen Mindestblutspiegel von 5 mg% über fast 60 Stunden zu erzielen. Mit zweimaliger Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. nach jeweils 24 Stunden gelang es, die oben genannte Forderung zu erfüllen und einen Blutspiegel von 5 mg% über etwa 80 Stunden zu erhalten.

Die zweite Frage, ob bei der Anwendung des zu untersuchenden Präparats bei dieser Dosierung Nebenerscheinungen beobachtet werden können, muß wie bei allen Sulfonamiden mit ja beantwortet werden. Es muß jedoch einschränkend gesagt werden,

daß diese Nebenerscheinungen sich nur in geringem Maße und nur bei der mikroskopischen Blutuntersuchung gezeigt haben und am Tier nicht zu erkennen waren. Bei Versuch 3 konnten wir starke Ermüdungserscheinungen und Abgeschlagenheit feststellen. Das in diesem Versuch benutzte Tier war ein in sehr mäßigem Ernährungszustand befindliches Schlachttier. Bei ihm kam es am 2. und 3. Versuchstag zu einer Verminderung des Hämoglobingehalts von 60 auf 50 % (Sahli). Bei dem in Versuch 6 benutzten Tier trat am zweiten Tag ein Anstieg der Körpertemperatur auf $39,1^{\circ}\text{C}$ auf. In den Versuchen 7 und 9 hatten die Pferde einen jeweils nur einen Tag andauernden dünnbreiigen Kot. Diese Veränderungen lassen sich nicht mit Sicherheit auf die Sulfonamidwirkung zurückführen, da sie nur kurzfristig bestanden und sich noch während der Sulfonamidapplikation regulierten. Ebenso stellt die Tatsache, daß in den meisten Fällen (Versuche 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14) sich die Alkalität des Harns geringfügig verringerte und sich das spezifische Gewicht (Versuche 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) in gleichem Ausmaße erhöhte, nur einen Befund ohne klinische Folgen dar.

Geringe Nebenerscheinungen wurden bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes gefunden. Hierbei handelte es sich um Verminderung des Hämoglobingehalts, der Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, um Verschiebungen im Verhältnis der segmentierten Granulocyten zu den Lymphozyten und zu geringfügigen Veränderungen bei der Blutkörperchensenkungsreaktion. Diese Veränderungen bewegten sich jedoch weitgehend innerhalb der Fehlergrenzen der angewendeten Untersuchungsmethoden und der täglichen Schwankungsbreite. Besondere Beachtung verdienen hauptsächlich die Verminderung des Hämoglobingehalts und der Zahl der roten und weißen Blutzellen. Diese Erscheinungen weisen auf eine gewisse Unverträglichkeit hin, die aber kaum zu Komplikationen führen dürfte. Zu einer Verminderung des Hämoglobingehalts bis zu 20 % kam es in 75% der Untersuchungen (Versuche 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16). Bei der Untersuchung der weißen Blutkörperchen wurde bei einem Drittel der Versuche sofort eine langsam, aber stetig steigende Vermehrung der Zahl festgestellt (Versuche 1,

7, 13, 14, 16), während bei einem anderen Drittel diese Vermehrung erst nach einem initialen Leukozytenabfall eintrat (Versuche 2, 3, 11, 12, 15). Bei den übrigen Versuchen (4, 5, 6, 8, 9, 10) fand sich in dieser Beziehung überhaupt keine nennenswerte Veränderung. Die Aussagen von STOLZ (68), der festgestellt hatte, daß die Leukozytenwerte im nichtinfizierten Tierkörper abfallen, während sie im infizierten auch bei Sulfonamidbehandlung ansteigen, können damit nicht bestätigt werden.

Die Versuchstiere im 15. und 16. Versuch litten an einem leichten Katarrh der oberen Luftwege mit Fieber. Bereits nach einmaliger Applikation von 0,1 g/kg Kpgw. Sulfamethylphenazol sank die Temperatur wieder auf die Normalwerte ab.

Abschließend kann gesagt werden, daß bei einer Dosierung von 0,1 g/kg Kpgw. am 1. Tage und je einer Nachdosierung von 0,05 g/kg Kpgw. am zweiten und dritten Tage ein Blutspiegel von 5 mg% über mehr als 80 Stunden aufrechterhalten werden kann. Die Infusion wird ohne Komplikationen gut vertragen. Schwellungen und Reizungen an der Infusionsstelle traten auch bei mehrmaliger Behandlung nicht auf. Die bei einem Pferd beobachtete starke Abgeschlagenheit und Müdigkeit (Versuch 2) ist auf den schlechten Allgemeinzustand des Tieres zurückzuführen. Der hierbei beobachtete Abfall der Erythrozyten-, Leukozyten- und Hämoglobinwerte weist auf die erhöhte Empfindlichkeit anämischer Tiere auf die Sulfonamidmedikation hin, wie sie auch bei anderen Sulfonamiden beobachtet werden kann. Im allgemeinen jedoch wurde die dreimalige Applikation von Sulfamethylphenazol ohne jegliche Störung des Allgemeinbefindens und ohne irgendwelche nennenswerten Nebenwirkungen vertragen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

An 16 Pferden wurden nach intravenöser Applikation von Sulfamethylphenazol (Ciba 18'605-Ba) Blutspiegeluntersuchungen nach der Methodik von BRATTON und MARSHALL durchgeführt. Gleichzeitig wurde die Verträglichkeit geprüft. Es wurde festgestellt, daß Sulfamethylphenazol bei Pferden höhere und länger anhaltende Blutspiegel ergibt als alle anderen Sulfonamide bei gleicher Dosierung.

Mit einer Initialdosis von 0,1 g/kg Kpgw. und einer Nachdosierung von je 0,05 g/kg Kpgw. an den beiden folgenden Tagen ist es möglich, länger als 80 Stunden einen Mindestblutspiegel von 5 mg% aufrechtzuerhalten.

Die Verträglichkeit des Sulfamethylphenazols ist im allgemeinen gut. Nur bei einem anämischen Pferd wurde eine Verminderung der roten und weißen Blutkörperchen und des Hämoglobingehalts festgestellt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANTON, A.H.: The relation between the binding of sulfonamides to albumin and their chemotherapeutic efficacy. Pharmacologist, 1/2, 1959.
2. ARBEITER, K.: Untersuchungen über Durchlässigkeit der Schweineplazenta für Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyridazin. Dtsch.tierärztl.Wschr. im Druck.
3. BACHMANN, D., H.PAULY und W.SCHMIDT: Erfahrungsbericht über die klinische Anwendung eines neuen Sulfonamides mit Depotcharakter. Dtsch.med.Wschr. 83, 1497, 1958.
4. BENNHOLD, H.: Blutkreislauf und Transportvorgänge im Körper. Klin.Wschr. 41, 109, 1963.
5. BOEHRINGER, F. und H. MARKWALDER: Zur intraperitonealen Anwendung von Sulfonamiden. Schweiz.med.Wschr. 11, 335, 1947.
6. BRATTON, A.C. und E.K. MARSHALL jr.: A new coupling component for sulfonamide determination. J.Biol.Chem. 128, 537, 1939.
7. BRUNTON, L. und L. SHAPIRO: Chloramphenicol and plastic anemia report of four cases. Canad.Med.Ass.J. 86, 863, 1962.
8. CANTRELL, W., E.E.KELSEY und E.GEILING: Sulfonamid blood levels in prophylactic tests against Plasmodium gallinarum. J.Inf.Diss. 84, 32, 1949.
9. DAVIS, B.D. und W.B. WOOD: Studies on antibacterial action of sulfonamids drugs. III.-Correlation of drug activity with binding to plasma proteins. Proc.Soc. Exper.Biol.Med. 51, 283, 1942.
10. DAVIS, B.D.: Binding of sulfonamides to plasma proteins. Science 95, 78, 1942.
11. DELFS, F.M. und W. LOOP: Löslichkeit und Acidität des 2-Sulfa-4,5-dimethoxazols. Arzneimittel-Forsch. 11, 402, 1961.

12. DENNIG, H.: Der heutige Stand der Chemotherapie. Dtsch. med.J. 179, 1955.
13. DIERNHOFER, K.: Epithel- und andere Gewebsschranken in der Chemotherapie. Wien. tierärztl. Mschr. 42, 775, 1955 u. 43, 13, 1956.
14. DOMAGK, G.: Der derzeitige Stand der Chemotherapie bakterieller Infektionen mit Sulfonamiden. Dtsch.med. Wschr. 72, 6 u.71, 1947.
15. DOMAGK, G.: Die Entwicklung der Chemotherapie in den letzten 25 Jahren und Ausblick in die Zukunft. Münch. med.Wschr. 100, 16, 1958.
16. DOMAGK, G. und G. HEGELER: Chemotherapie bakterieller Infektionen. 3.Aufl. Hirzel-Verl. Stuttgart 1944.
17. DRUEY, J. und G. OSTERHELD: Zur Bestimmung des Cibazols und anderer Sulfonamide. Helvet.chim. acta. 25, 753, 1942.
18. EGGER, P.: Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus. Schwabe-Verl. Basel 1945.
19. FREYGANG, F.: Einfluß des Supronalum (De-Ma) auf das weiße Blutbild. Dtsch.med.Wschr. 74, 515, 1949.
20. FILDES, P.: Rational aproach to research in chemotherapie. Lancet, 1940, 955.
21. GARN, F.W. und K.H. KIMBEL: Verbleiben und Ausscheidung von Depotsulfonamiden. Arzneimittel-Forsch. 11, 701, 1961.
22. GERTLER, W.: Systematische Blut- und Harnuntersuchungen bei mit Uliron behandelten Patienten. Klin.Wschr. 17, 1215, 1938.
23. GERTLER, W.: Experimentelle Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt in Körperflüssigkeiten bei Go-Behandlung. Dtsch.Gesd.Wes. 4, 577, 1949.
24. GRÖSCHEL, D.: Die derzeitige Antibiotika-Empfindlichkeit von Bakt.coli, Bakt.proteus, Bakt.pyocyaneum und Enterokokken. Med. Welt 1962, 1240.
25. HECHT, G.: Sulfonamide. Arch.exper.path. Pharmak. 208, 58, 1949.

26. HECHT, G. et al.: Pharmakologie des 2-Sulfonamido-5-methoxy-pyrimidins. Arzneimittel-Forsch. 11, 695, 1961.
27. HEPDING, L., A. HOFFMANN und H. WAHLIG: Experimentelle Untersuchungen über 2-Sulfonamido-5-methylpyrimidin. Arzneimittel-Forsch. 10, 440, 1960.
28. HENKELS, S. und H. EGGERS: Vergleichende Blutkonzentrationsbestimmungen von Baludon, Aristamid, Elkosin und Protocid. Dtsch. tierärztl. Wschr. 62, 434, 1956.
29. HORSTMANN, H. et al.: Beziehungen zwischen Struktur, Wirkung und Proteinbindung der 2-Sulfanilamid-pyrimidinreihe. Arzneimittel-Forsch. 11, 682, 1961.
30. HUPKA, H. und E. BEHRENDTS: Behandlung der B 1105 (Baludon)-Vergiftung mit Sauerstoff. Dtsch. tierärztl. Wschr. 56, 1, 1949.
31. KAYSER, G.: Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Sulmet bei Pferden nach intravenöser und oraler Applikation. Vet.-med. Diss. Berlin FU 1958.
32. KNÖRR, K. und H. RÖTTGER: Dosierung von Supronal auf Grund quantitativer Bestimmungen im Blut und Gewebe. Dtsch. med. Wschr. 74, 354, 1949.
33. KREBS, H.A. und J.C. SPEAKMAN: The solubility of sulfonamides in relation to hydrogenion concentration. Brit. Med. J. 147, 1946, zit. b. KAYSER.
34. LEHR, D.: Clinical toxicity of sulfonamides. Ann. N.Y. Acad. Sc. 69, 417, 1957.
35. LITCHFIELD, J.T.: Properties of a new antibacterial sulfonamide. Kynex. 20. Int. Congr. Physiol. Brüssel 1956, S. 574.
36. MACLAY, M.H. und C. SLAVIN: Sulphonamide investigations. The adsorption and excretion in dairy cows of sulphapyridin, sulphamethazine, sulphadiazine, sulphathiazol, sulphapyrazine. Vet. Rec. 59, 313, 1947.
37. MACSIK, D.: Über die Toxizität des Eubasin beim Pferde nach parenteraler Einverleibung. Dtsch. tierärztl. Wschr. 54, 40, 1947.

38. MARKOFF, N.G.: Übersicht über die Veränderungen des Blutes bei der Therapie mit Sulfanilamid und seinen Derivaten. Schweiz.med.Wschr. 73, 656, 1943.
39. MARSHALL, E.K.jr.: Determination of sulfanilamide in blood and urin. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 36, 422, 1937.
40. MARSHALL, E.K.jr.: Acetylation of sulfonamides in the dog. J.Biol.Chem. 211, 499, 1954.
41. MARSHALL, E.K.jr., K.EMERSON und W.C.CUTTING: Para-amino-benzenesulphon-amide, absorption and excretion. Method of determination in urin and blood. J.Amer.Med.Ass. 108, 953, 1937.
42. MCMANUS, SCHEIDY, TILSON, PITT, KEMP: Distribution of sulfamethazine between blood and cerebrospinal fluid of calves. J.Amer.Vet.Med.Ass. 115, 253, 1949, zit.b.KAYSER.
43. MEYER-ROHN, J. und L.HEIDRICH: Vergleichende bakteriostatische und experimentelle Untersuchungen mit herkömmlichen und mit langwirkenden Sulfonamiden. Arzneimittel-Forsch. 11, 431, 1961.
44. MEIER, R., O.ALLEMANN und H.MEYENBURG: 6-Sulfanil-2,4-dimethyl-pyrimidin. Schweiz.med.Wschr. 74, 1091, 1944.
45. MOESCHLIN, S.: Innenkörperanämien durch Entstehung von Methämoglobinbildung infolge Dagéman-Wirkung (Sulfapyridin). Schweiz.med.Wschr. 70, 786, 1940.
46. MUELLER, E.: Sulfonamidschäden. Hippokrates 20, 410, 1949.
47. MÜLLING, M.: Untersuchungen über den Sulmet-Blutspiegel beim Rind nach parenteraler und oraler Applikation unter besonderer Berücksichtigung der Verträglichkeit. Vet.-med. Diss. Berlin FU 1959.
48. NEIPP, L. and R.L. MAYER: Experimental activites of new sulfonamides. Ann. N.Y.Sc.Acad. 69, 448, 1957.
49. NEIPP, L. et al.: Experimentelle Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Blutkonzentration, Intensität und Dauer der Wirkung. Schweiz.med.Wschr. 88, 835, 1958.

50. NICHOLS, R.L. und M. FINLAND: Sulfamethoxypyridazin: a new long acting antibakterial sulfonamide. J.Lab.Chlin.Med. 49, 410, 1957.
51. PADOWETZ, W., K. SCHMID und J. DRUEY: Die Bestimmung von Sulfonamiden im biologischen Material. Vergleichende Untersuchungen der kolorimetrischen und der radiochemischen Methode an ³⁵S-Sulfaphenazol. Helvet.chim.acta. 44, 89, 1961.
52. REISSMANN, G.: Die Supronalagranulozytose. Zschr.inn.Med. 6, 68, 1951.
53. RENTCHNICK, P.: Nouveaux sulfonamidés et sulfonamidés-re-tard. Schweiz.med.Wschr. 88, 362, 1958.
54. ROBINSON, M.M.: Hepatic dysfunction associated with triacetyl-oleandomycin and propionyl erythromycin ester lauryl sulfate. Amer.J.Med.Sc. 243, 502, 1962.
55. RÖTTGER, H.: Über die Gewebspassage des 6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidins (Aristamid). Ärztl.Forsch. 4, 676, 1950.
56. RÖTTGER, H.: Nierenausscheidung und Acetylierungsgrad des Aristamid. Therap.Gegenw. 89, 419, 1950.
57. SCHEBITZ, H.: Einige Beobachtungen bei der Baludon- und Sulfanilamidapplikation. Tierärztl. Umschau 8, 117, 1953.
58. SCHMID, K., TRIPOD und F. GROSS: Vergleichende radiochemische und kolorimetrische Bestimmung der Blut- und Gewebskonzentration von Sulphaphenazol. Klin.Wschr. 38, 862, 1960.
59. SCHOENFELD, W. und J. KIMMIG: Sulfonamide und Penicilline. Enke-Verl. Stuttgart 1949.
60. SCHÖNFELD, H.: Verteilung, Resorption und Ausscheidung neuerer Sulfonamide beim Säugling. Chemotherapie, 4, 8, 1962.
61. SCHOLTAN, W.: Die Bindung der Langzeitsulfonamide an die Eiweißkörper des Serums. Arzneimittel-Forsch. 11, 707, 1961.

62. SCHRÖDER et al.: SULFamethazin blood concentrations in horses. J.Amer.Vet.Med.Ass. 1948, 112.
63. SCHUBERT, H.J.: Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt in der Milch von Mutterschweinen nach intramuskulärer Applikation von Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyridazin. Vet.-med. Diss. Hann. 1962.
64. SIEGENTHALER, W.: Die langwirkenden Sulfonamide. Antibiotika et Chemotherapia 8, 83, 1960.
65. SIEVERS, G. und A. VIERSBACH: Sulfonamidgehalt im Serum und Lungengewebe nach Applikation von Sulfadimethoxazol. Arzneimittel-Forsch. 12, 846, 1962.
66. SINELL, H.J.: Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Supronals bei Pferden. Vet.-med. Diss. Berlin FU 1954.
67. STABLEFORT, A.W. und S.L. HIGNETT: Sulfanilamide in animals: Dosage and tolerance. Vet.Res. 54, 525, 1942.
68. STOLZ, A.: Veränderungen im Blutbild bei Sulfonamidgehalt. Tierärztl. Rdsch. 52/50, 218, 1944.
69. STRAUB, H.: Mechanismus der Chemotherapie. Schweiz. med. Wschr. 73, 552, 1943.
70. THIESSEN, P.E.A.: Toxische Parenchymschäden der Nieren nach Sulfonamidanwendung. Dtsch.med.Wschr. 75, 393, 1950.
71. TOTH, B., H.KISS und T.VALYI-NAGY: Bindung der Sulfonamide an Eiweiß. Arzneimittel-Forsch. 11, 652, 1961.
72. TORRES, R.A.: Über die langwirkenden Sulfonamide. Münch.med.Wschr. 100, 1611, 1958.
73. VELTMANN, G.: Über die Klinik der Sulfonamidschäden. Med. Klin. 41, 607, 1946.
74. VÖLKER, R.: Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte. 6. Aufl. Enke-Verl. Stuttgart 1950.
75. WALTHER, A.M. und HEILMEYER: Antibiotikafibel. Thieme-Verl. Stuttgart 1954.
76. WELSH et al.: The fate of 7 sulfonamides in 7 animal species. Proc. U.S. Liv. Ass. Dec. 1946, 213, zit.b.SINELL.

77. WILNER, P.R. und J.M. HOLLISTER: Cutaneous reaction to sulphameth-oxypyridazine. Med. Ann. District of Columbia 30, 278, 1961.
78. WOODS, D.D.: The relation of p-aminobenzoic acid to the mechanism of the action of Sulfanilamide. Brit. J. of exp. Path. 21, 74, 1940.
79. WÖHLER, F., W. OTTE und H. JUNG: Die Bindung des 2-Sulfanilamido-5-meth-oxypyridazin an Eiweiß und sein Spiegel im Serum, Gewebe, Liquor und Galle. Arzneimittel-Forsch. 11, 681-739, 1961.
80. WÖHLER, F. und SPECKMANN: Über Eiweißbindung, Blut-, Liquor- und Gewebsspiegel neuer Sulfonamide. Arzneimittel-Forsch. 10, 859, 1960.
81. ZELLER, R. und F. LÜDECKE: Die Konzentration von Sulfamethylphenazol in der Gelenkflüssigkeit nach intravenöser Applikation, unveröffentlicht.

Zum Schluß meiner Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. E. BECKER für die Überlassung des Themas zu danken.

Herrn Dr. R. ZELLER, wissenschaftlicher Oberassistent an der Klinik für Pferdekrankheiten, möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine stets freundlich gewährte Hilfe meinen Dank aussprechen.

Gleichfalls danke ich der med. techn. Assistentin der Klinik, Frau Lore ZANDER für die wertvolle Hilfe bei den Untersuchungen.

Des weiteren gilt mein Dank der CIBA AG, Basel für die großzügige Überlassung von Versuchspräparaten.

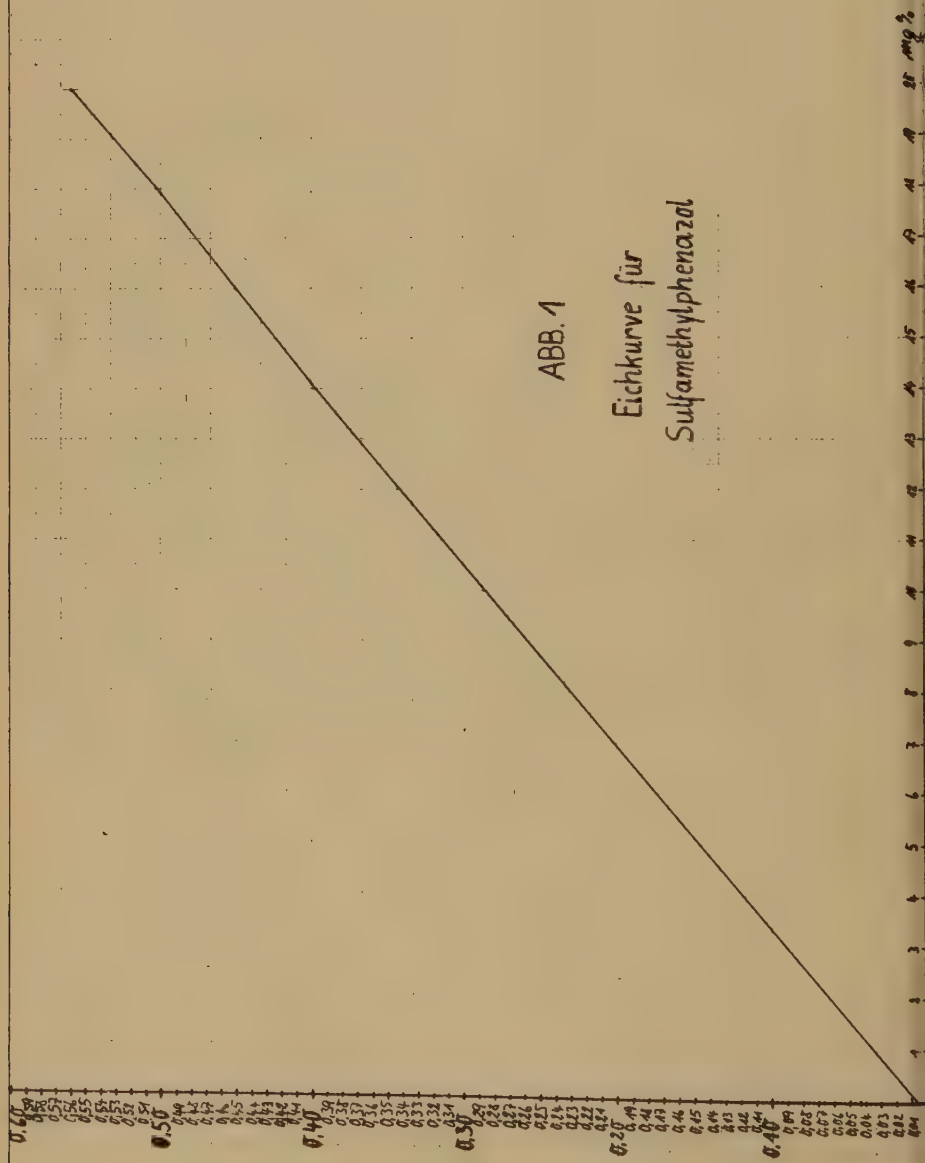
Lebenslauf

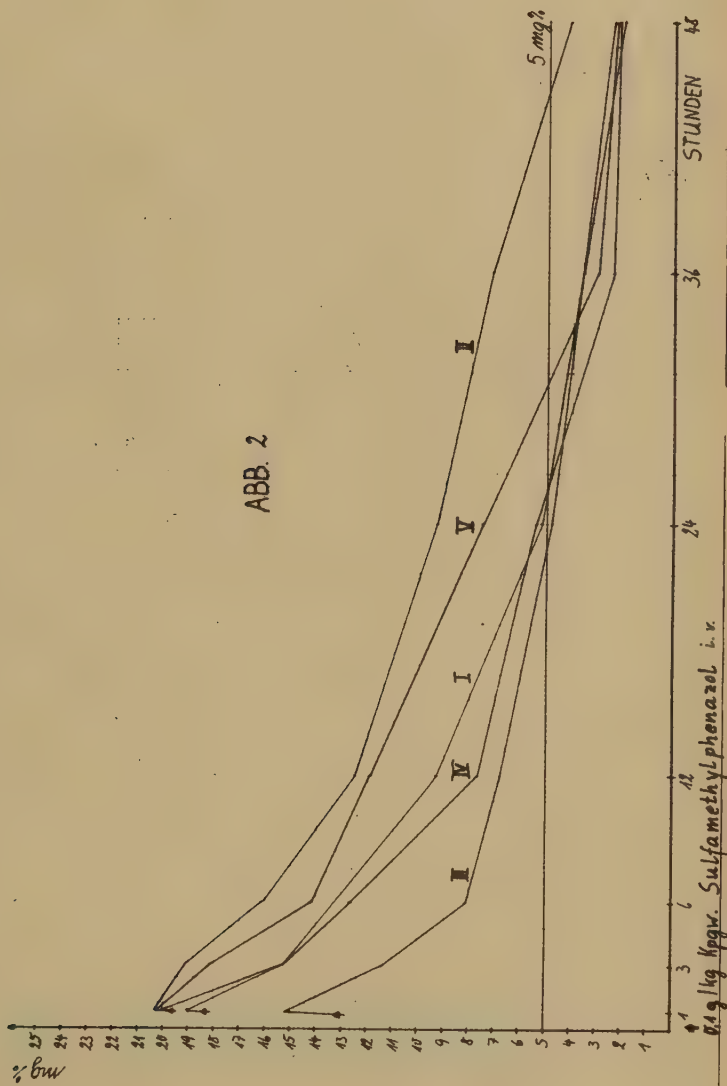
Am 21. Juni 1938 wurde ich, Fritz L ü d e c k e , als Sohn des Landwirts Friedrich Lüdecke und seiner Ehefrau Hilde, geb. Müller in Altmersleben im Bezirk Magdeburg geboren.

Nach acht Jahren Grundschule in Altmersleben und Kalbe an der Milde von 1944 - 1952 besuchte ich die "Geschwister-Scholl-Oberschule" in Gardelegen, wo ich im Juni 1956 die Reifeprüfung bestand.

Vom 1. November 1956 bis zum 12. Juli 1957 arbeitete ich als Tierpfleger an der Bezirkstierklinik in Eberswalde. Nach bestandener Anerkennungsprüfung zum Reifezeugnis begann ich im Wintersemester 1957/58 an der Freien Universität Berlin mit dem Studium der Veterinärmedizin. Am 26. Oktober 1959 bestand ich hier die tierärztliche Vorprüfung und am 3. Oktober 1962 die tierärztliche Prüfung. Die Approbation als Tierarzt erhielt ich am 4. April 1963. Zur Zeit bin ich mit der Wahrnehmung der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten am Institut für Veterinär-Anatomie an der Freien Universität Berlin beauftragt.

T A F E L A N H A N G





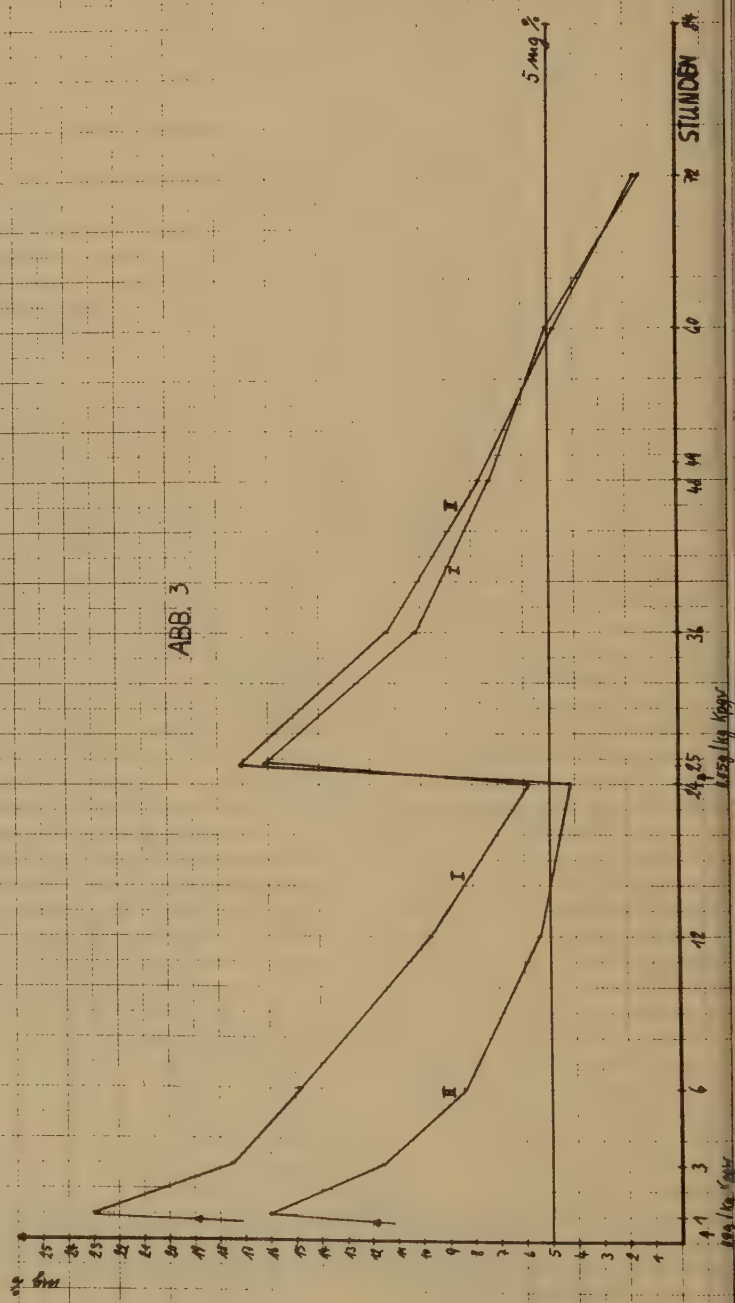


ABB. 3

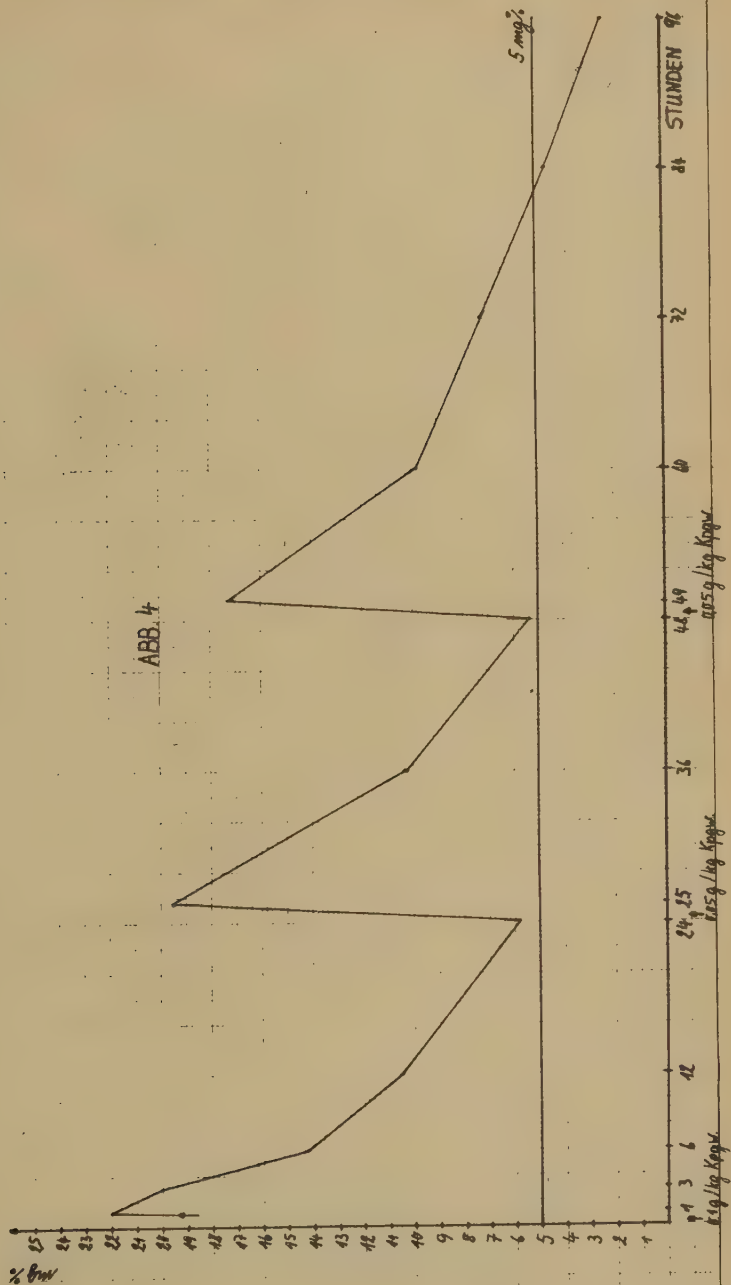
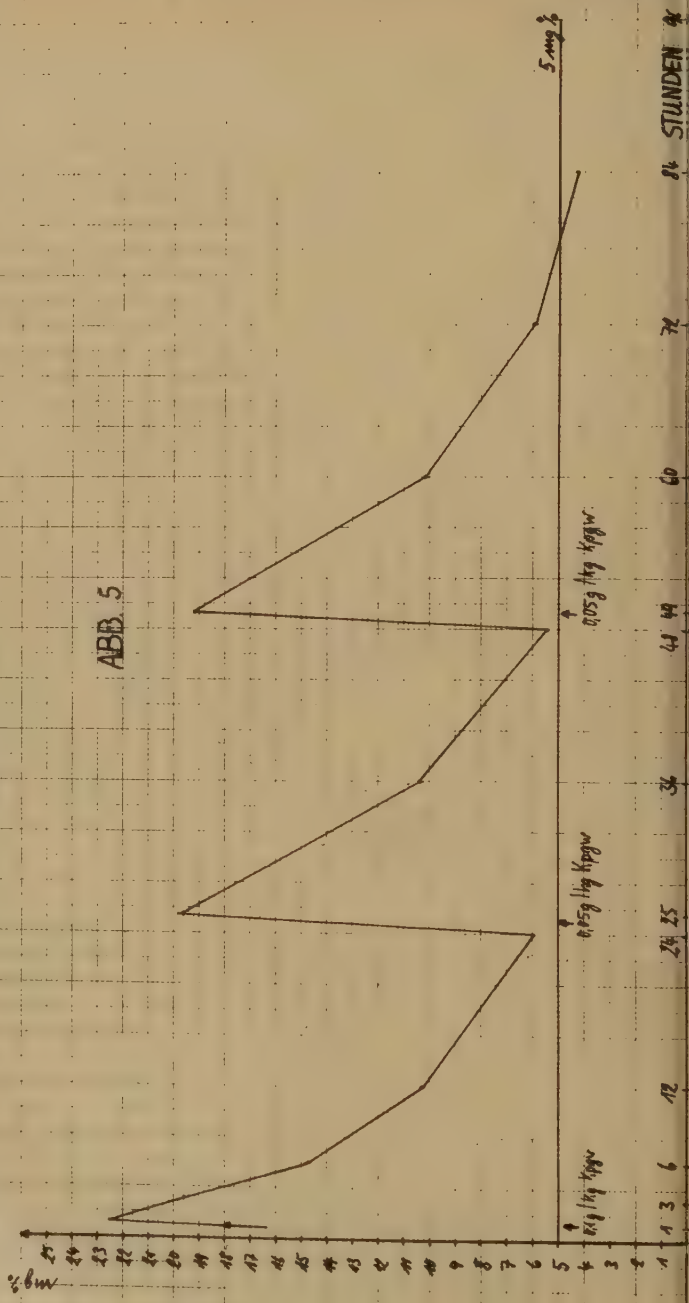


ABB. 5



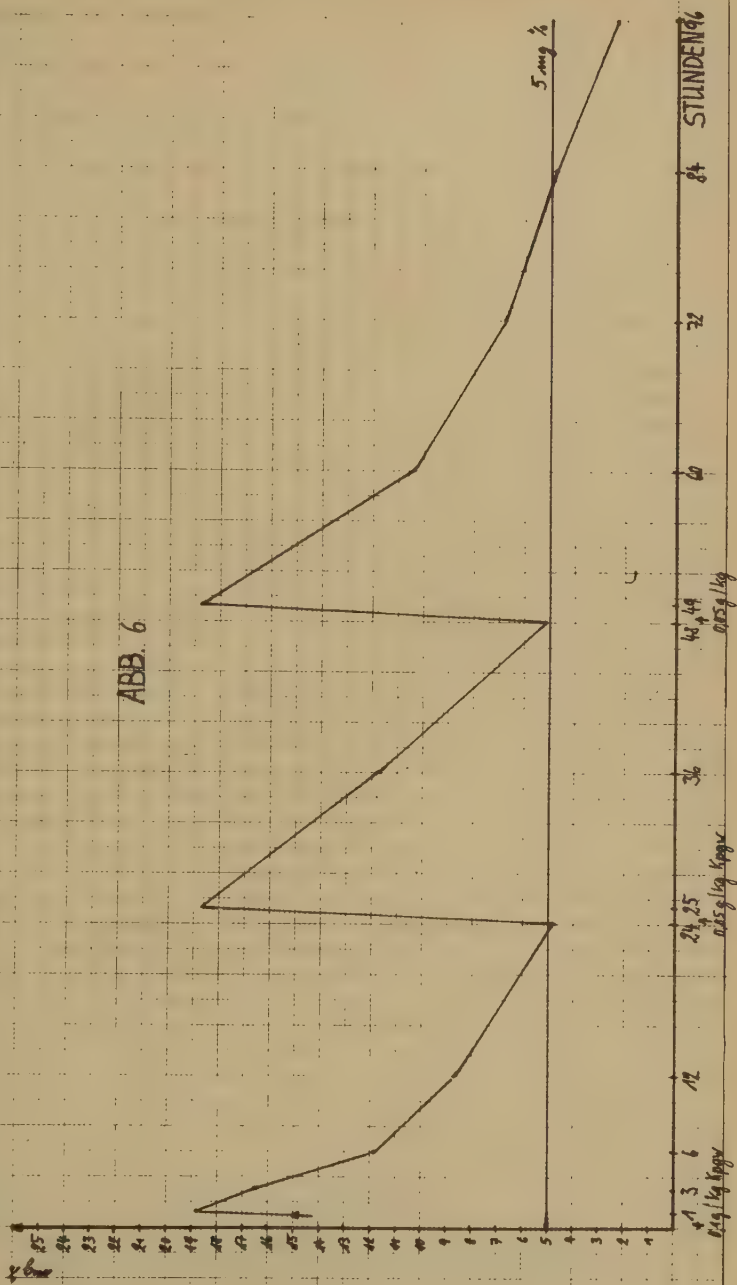
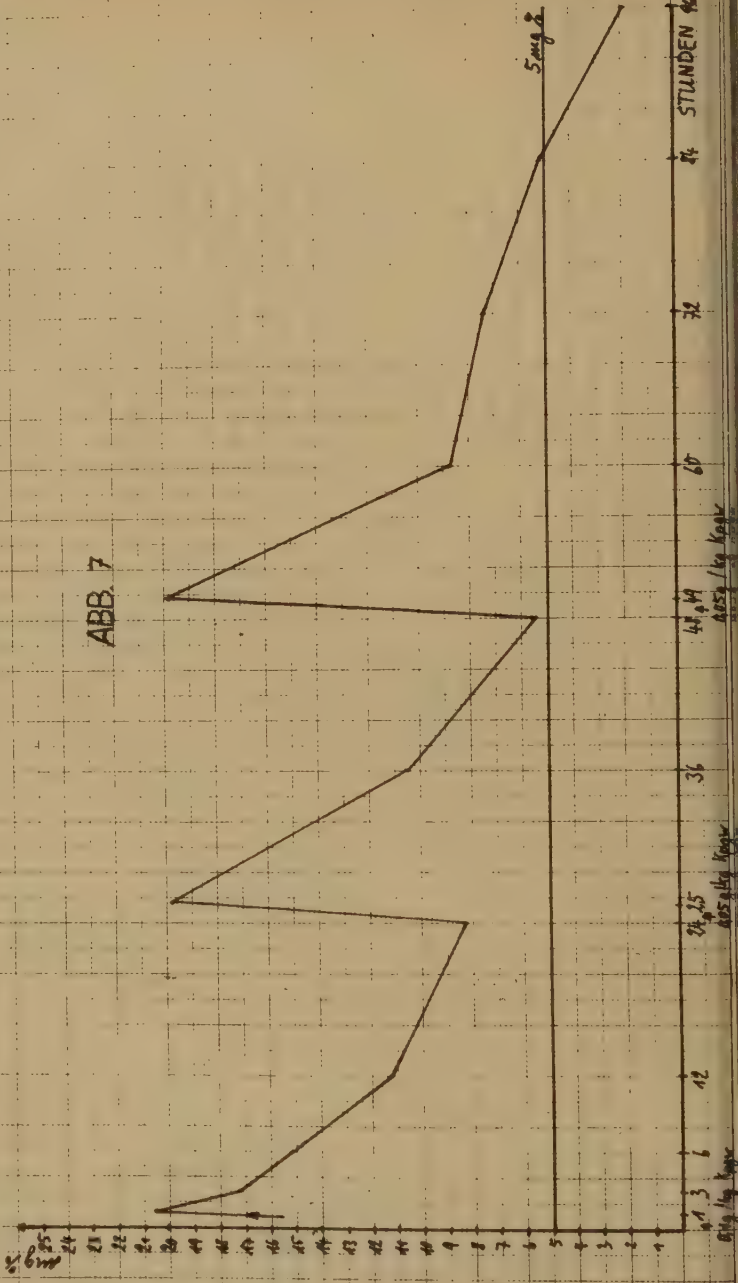


ABB. 6

ABB. 7



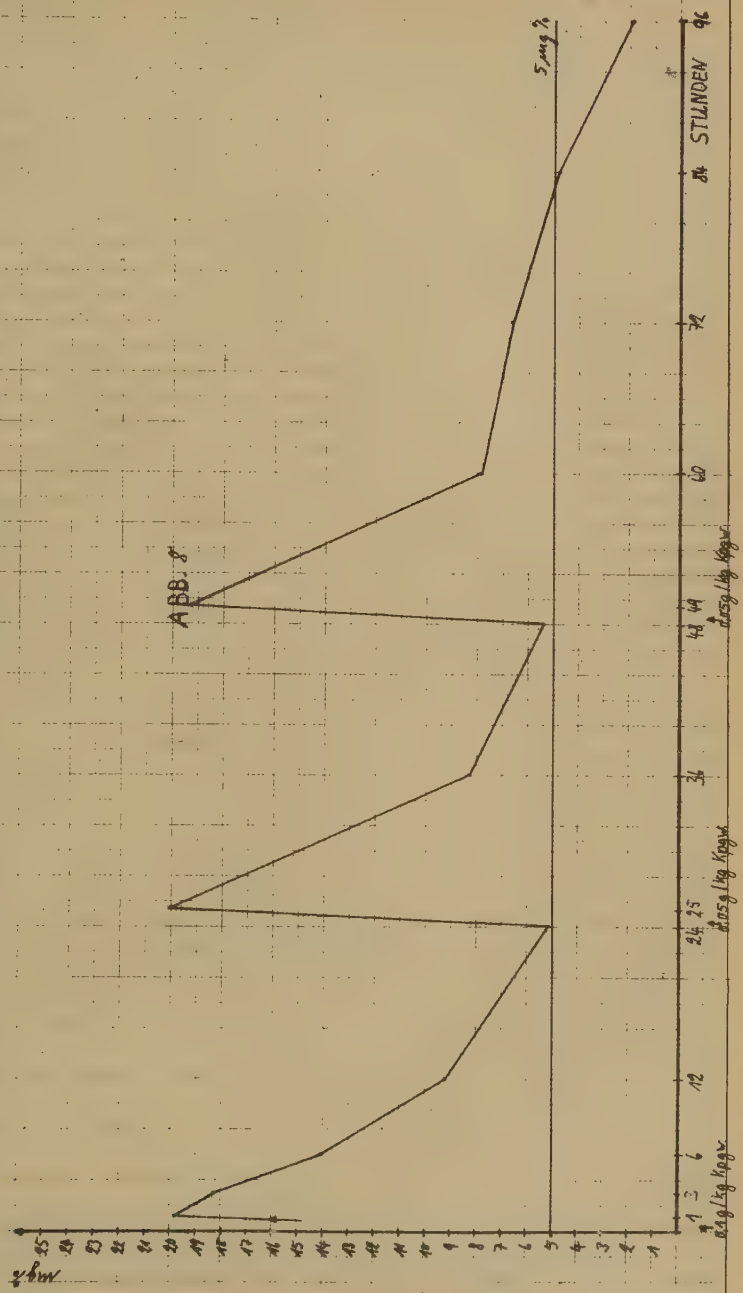
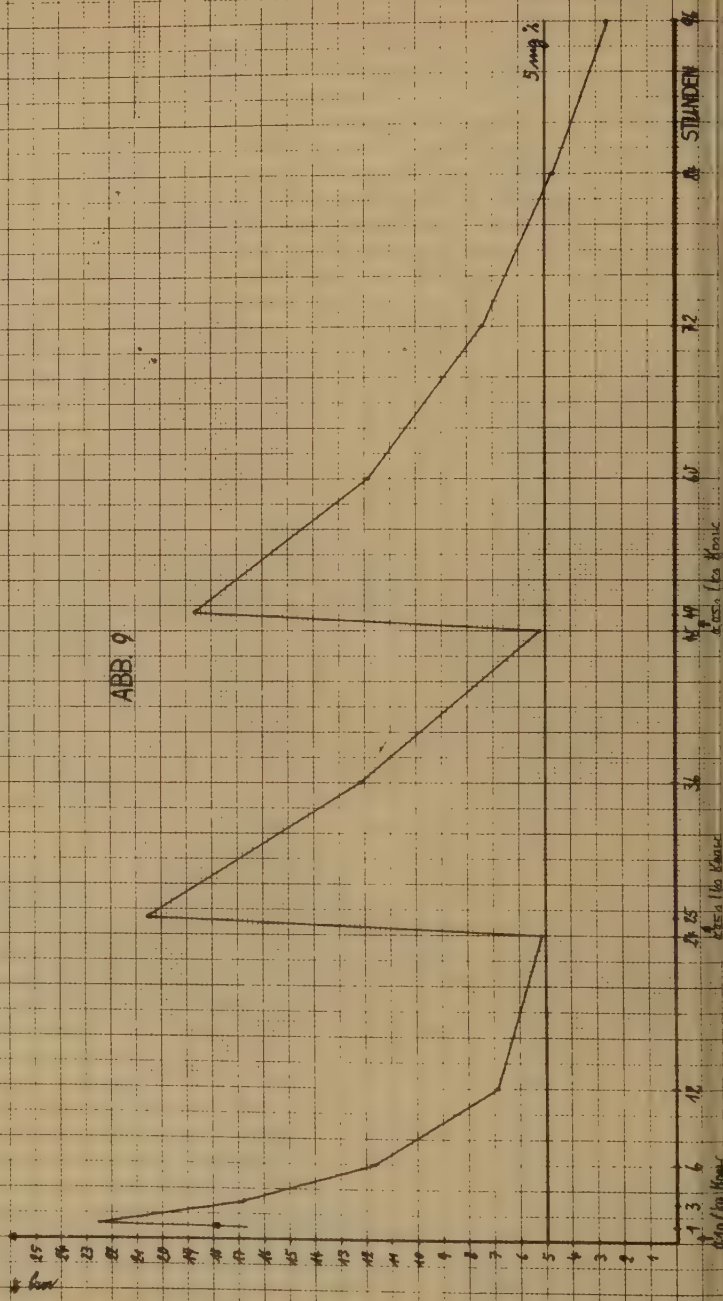
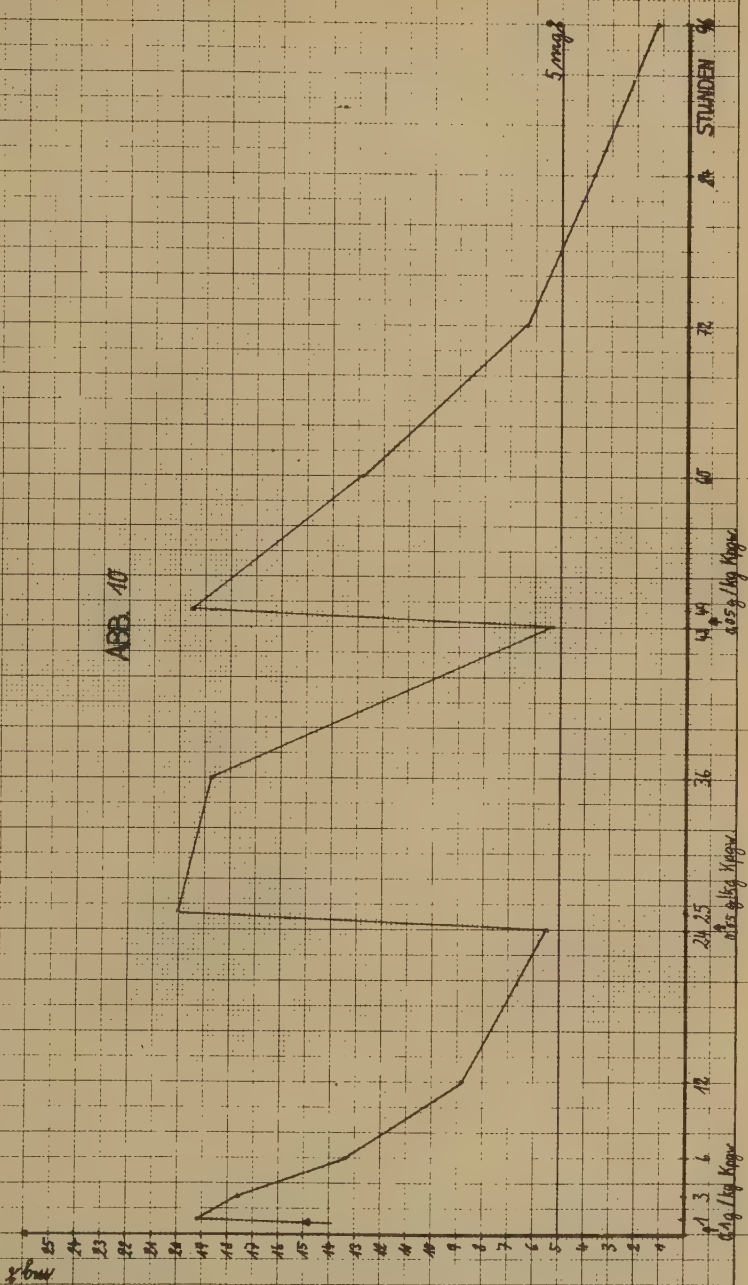


ABB. 9





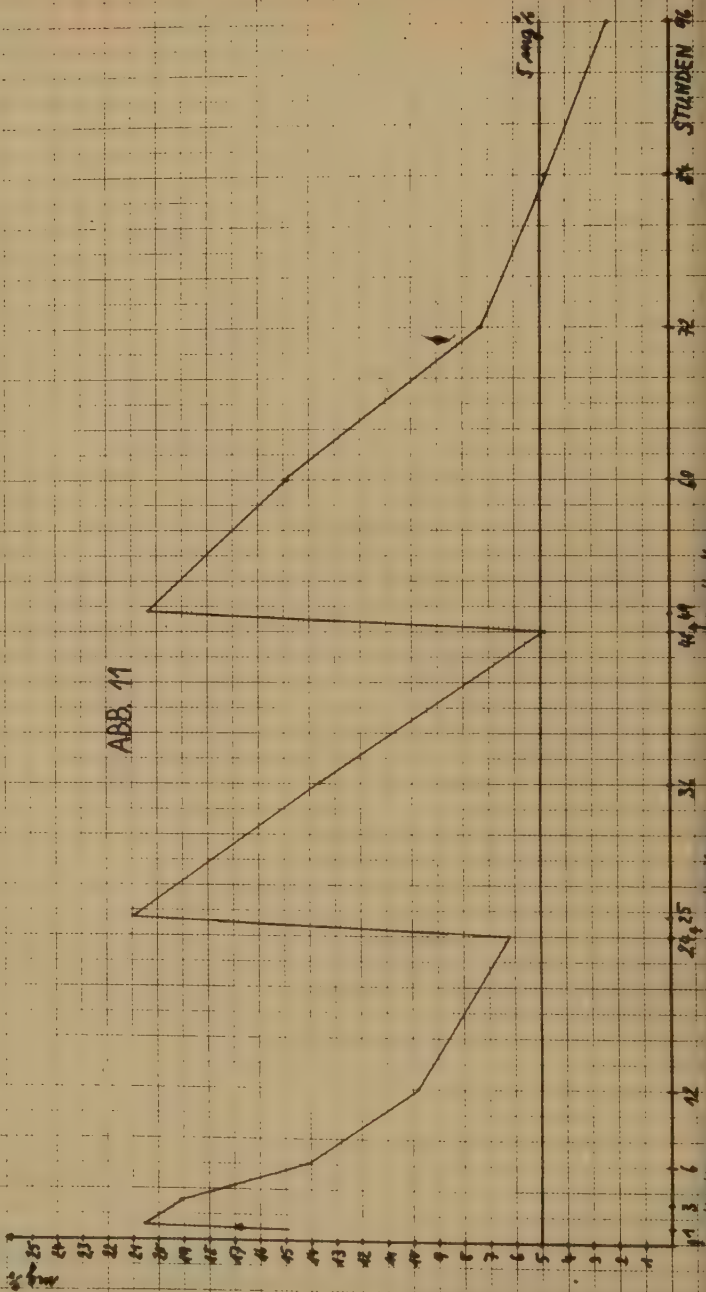
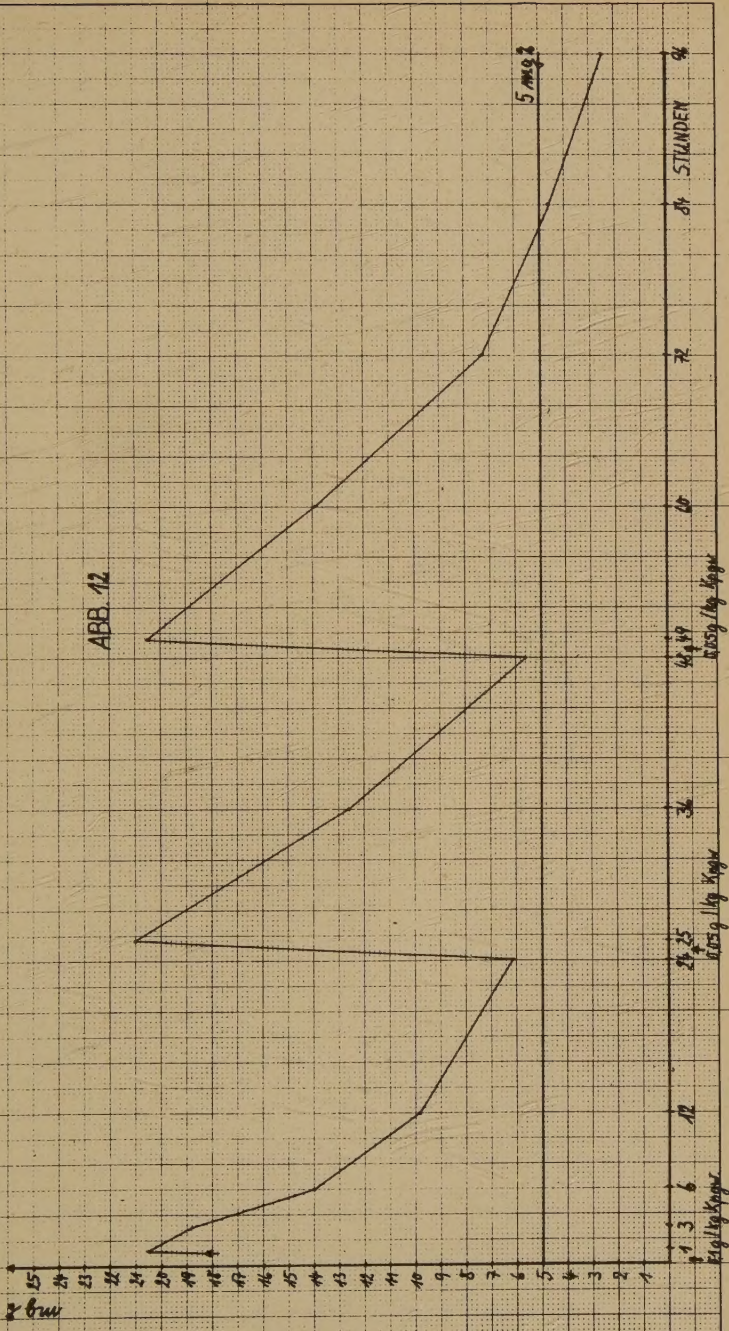


ABB. 11



45 g
10.5 g / kg Körper

24.25
10.5 g / kg Körper

12
10.5 g / kg Körper

